

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität

SCE-Raten bei Baustahl-Schweißern

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von **Horst Thiele**
aus Berlin

Mainz, 1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität

SCE-Raten bei Baustahl-Schweißern

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von **Horst Thiele**
aus Berlin

Mainz, 1988

Dekan: Professor Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Konietzko

2. Gutachter: Professor Dr. med. H. Dunkelberg

Tag der Promotion: 21. DEZ. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Einführung	2
2.1 Epidemiologie bösartiger Erkrankungen bei Schweißern	2
2.2 SCE als Indikator einer kanzerogenen Beanspruchung	9
2.3 Zielsetzung	15
3. Material und Methode	16
3.1 Material	16
3.2 Probanden	17
3.2.1 Arbeitsplatzbeschreibung	17
3.2.2 Kontrollpersonen	20
3.3 Methode	21
3.3.1 Lymphozytenkultur und Präparation	21
3.3.2 Färbung	23
3.3.3 Auswertung	24
3.2.4 Chromatidenschnittstellen	25
3.2.5 Proliferationsindex	26
3.4 Statistische Bearbeitung	27
4. Ergebnisse	28
4.1 Tabellarische Zusammenfassung	28
4.2 Statistische Auswertung	30
4.2.1 Altersverteilung	30
4.2.2 Schweißer/Kontrollgruppe	31

	Seite
4.2.2.1 Chromosomen pro Methaphase	31
4.2.2.2 SCE pro Metaphase	32
4.2.2.3 Chromatidenschnittstellen (CTS) pro Metaphase	33
4.2.2.4 SCE und CTS pro Chromosom	33
4.2.3 Nichtraucher/Raucher	34
4.2.3.1 Schweißer	34
4.2.3.1.1 Chromosomen pro Metaphase	34
4.2.3.1.2 SCE pro Metaphase	35
4.2.3.1.3 CTS pro Metaphase	36
4.2.3.1.4 SCE und CTS pro Metaphase	37
4.2.3.2 Kontrollgruppe	38
4.2.3.2.1 Chromosomen pro Metaphase	38
4.2.3.2.2 SCE pro Metaphase	39
4.2.3.2.3 CTS pro Metaphase	40
4.2.4 Korrelation SCE bzw. CTS und Alter	41
4.2.5 Proliferations-Indices	44
5. Diskussion	45
6. Zusammenfassung	54
7. Literaturverzeichnis	56

1. PROBLEMSTELLUNG

Die epidemiologischen Untersuchungen über bösartige Neubildungen bei Schweißern sprechen bei insgesamt erhöhter Gesamt mortalität an Malignomen für folgende typische Organmanifestationen: Bronchien und Lungen, Larynx und Nasennebenhöhlen sowie Rippenfell, gefolgt von Tumoren der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Blase sowie des Zentralnervensystems. Als Risikofaktoren werden die inhalative Aufnahme krebserregender Substanzen in den Schweißrauch, hier vor allem Chrom-6 und Nickel sowie eine vermehrte Asbestexposition angenommen. Die Exposition gegen die drei genannten Kanzerogene erklärt das vermehrte Vorkommen von Malignomen im Bereich der Atemwege und des Rippenfelles, nicht aber die erhöhte Inzidenz von Tumoren der Nieren, der ableitenden Harnwege und des Zentralnervensystems. Es ergibt sich also die Frage, ob bei Schweißern ganz generell mit einer zusätzlichen systemischen kanzerogenen Belastung gerechnet werden muß. Diese Frage ist Grundlage der vorliegenden Arbeit.

In einer Querschnittsstudie soll untersucht werden, ob bei Schweißern, die bei ihrer beruflichen Tätigkeit keinem der bisher bekannten Risikofaktoren - Asbest, Chrom, Nickel - ausgesetzt sind, eine erhöhte mutagene/kanzerogene Belastung nachzuweisen ist. Dazu werden die SCE-Raten in den Lymphozyten des peripheren Venenblutes bestimmt und mit denen eines nicht gegenüber Schweißrauch exponierten Kollektivs gewerblicher Arbeitnehmer verglichen.

2. EINFÜHRUNG

2.1 Epidemiologie bösartiger Erkrankungen bei Schweißern

Schweißer sind durch ihre Tätigkeit einer Vielzahl von Einwirkungen ausgesetzt, die zu verschiedenartigen Gesundheitsschädigungen führen können. Als Ursache dafür wird in erster Linie die langjährige Inhalation von Schweißrauch angesehen. Diese bestehen aus einer großen Anzahl verschiedenartiger - z.T. kanzerogener - Metalloxide, gesundheitsschädigender Gase, wie NO_x , O_3 und CO , unterschiedlicher Pyrolyseprodukte organischer Substanzen sowie oxidierten oder inerten Partikel aus Elektroden-Ummantelungen, meist Fluoriden (STERN et al., 1986). Die biologische Wirkung einer solchen meist langjährigen Kombinationsbelastung ist z.Zt. noch nicht geklärt.

Hinzu kommen gruppenspezifische Besonderheiten in der Lebensführung, die im wesentlichen von der Art der Berufsausübung geprägt werden. So sind überdurchschnittlich viele Schweißer in der Montage tätig und dadurch an ständig wechselnden Einsatzorten oft über längere Zeit beschäftigt. Die damit verbundene Trennung von der Familie und dem persönlichen Bekanntenkreis verbunden mit der Übernachtung in meist einfacheren Gasthäusern und Hotels führt naturgemäß zu der Bereitschaft, mehr als acht Stunden am Tag kontinuierlich zu arbeiten, unregelmäßig und unausgewogen zu essen und ist vielleicht die Ursache für den überdurchschnittlichen Zigaretten- und Alkoholkonsum, der bei dieser Berufsgruppe nachgewiesen worden ist (O.P. C. S., 1978).

Die komplexe Schadstoffexposition verbunden mit der hohen Variabilität der spezifischen Arbeitssituation und einer nicht gerade gesundheitsförderlichen Lebensführung macht Aussagen über berufsbedingte Gesundheitsschäden von Schweißern auf epidemiologischer Grundlage außerordentlich schwierig. Unbestritten ist allerdings, daß durch diese Einwirkungen Erkrankungen der Atemwege bei Schweißern deutlich

häufiger auftreten als beim Durchschnitt der Bevölkerung. Unbestritten ist inzwischen auch der Effekt auf die Sterberate und hier besonders durch Krebserkrankungen. Einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien zeigen die Tabellen 1, 2, 3 und 4. Sie belegen, daß das relative Risiko, an einem Lungen- bzw. Bronchialkarzinom zu erkranken bei nahezu allen untersuchten Kohorten deutlich erhöht ist. Darüberhinaus ist auffallend, daß bei Schweißern neben den Atemwegen auch ein erhöhtes Risiko besteht, an Karzinomen der Niere der Blase und des Zentralnervensystems zu erkranken.

TABLE 1
STUDIES SUGGESTING NON-RESPIRATORY CANCER RISKS AMONG WELDERS

STUDY	METHOD ⁺	SITE	NO. OF CASES	REL. RISK
Milham, 1983	PMR	Kidney	20	1.8
Olsen et al., 1984	C/C	Larynx	42	1.6
Hernberg et al., 1983	C/C	Nasal	21	2.8
Puntoni et al., 1979	SMR	Kidney + Bladder	5	4.2
* (McLaughlin, 1982		Kidney)		
* (Hove et al., 1977		Bladder)		

+ Proportional (PMR) or standardised (SMR) mortality ratio, or case-control (C/C).
* Unpublished or insufficient details.

TABLE 2
STUDIES OF LUNG CANCER IN WELDERS BASED ON OCCUPATION RECORDED ON DEATH
CERTIFICATES AND/OR CENSUS RETURNS

STUDY	METHOD ⁺	NO. OF CASES	REL. RISK
Milham, 1983 (Washington, U.S.)	PMR	153	1.35
Registrar General, 1978 (England & Wales)	SMR	246	1.51
Sjögren et al., 1982 (Sweden)	SIR	96	1.44
* Menck & Henderson, 1976 (Los Angeles, U.S.)	SMR	48	1.37
Gottlieb, 1980 Louisiana, U.S.)	C/C	8	4.01

+ SIR = standardised incidence ratio; see also footnote to Table 1.

TABLE 3

LUNG CANCER STUDIES AMONG WELDERS EMPLOYED MAINLY OR ENTIRELY IN SHIPYARDS

1. COHORT STUDIES	NO. OF CASES	REL. RISK
Beaumont & Weiss, 1981 (Washington, U.S.)	50	1.32
Puntoni et al., 1979 (Genoa, Italy) *	7	1.38
*McMillan & Pethybridge, 1983 (Devonport, England)	5	1.04
2. CASE-CONTROL STUDIES		
Blot et al., 1978 (Georgia, U.S.)	11	0.7
Blot et al., 1980 (Virginia, U.S.)	11	1.3
* Comparison with other shipyard workers 3 mesotheliomas also occurred		

TABLE 4

LUNG CANCER STUDIES AMONG NON-SHIPYARD WELDERS

1. COHORT STUDIES	NO. OF CASES	REL. RISK
* Dunn & Weir, 1968 (California, U.S.)	49	1.05
Polednak, 1981 (Tennessee, U.S.)	17	1.50
Redmond et al., 1979 (Pennsylvania, U.S.)	14	1.51
Ott et al., 1976 (Michigan, U.S.)	2	1 (approx.)
+ Sjögren, 1980 (Sweden)	3	4.41
2. CASE-CONTROL STUDIES		
Breslow et al., 1954 (California)	14	7.0
Decoufle et al., 1978 (New York, U.S.)	9	0.9
Gerin et al., 1984 (Quebec, Canada)	12	2.4
* Comparison with other union members. Number of shipyard welders not stated		
+ Stainless steel welders		

Tab. 1 - 4 entnommen aus J. PETO (1986) "Cancer morbidity and mortality studies of welders". Die Konfidenzintervalle sind in den Tabellen nicht extra ausgewiesen.

Einen Überblick über die Krebsmorbidity bei Schweißern in Schweden gibt die Untersuchung von SJÖGREN und CARSTENSEN (1986). Sie basiert auf Erhebungen des schwedischen Nationalcensus von 1960, wobei sich 23.464 Männer im Alter von 20 bis 69 Jahren beruflich zur Gruppe der Schweißer zurechneten und der Weiterverfolgung dieser Personen im nationalen Krebsregister von 1961 bis 1979. Die Verknüpfung erfolgte über die Identifikationsnummer der einzelnen Betroffenen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Allerdings fehlt auch hier die Angabe der Konfidenzintervalle, so daß der Trend abgeschätzt, aber nicht statistisch gesichert werden kann.

Tab. 5:

Observed and expected number of tumors among 23.464 welders and gascutters, 1961 - 1979.

ICD 7	Type of tumor	Observed	Expected	Rate-ratio
140-205	All tumors	1245	1183.3	1.05
150-159	Gastrointestinal	314	330.6	0.95
160	Nose, ear and nasal sinuses	5	4.1	1.21
161	Larynx	22	17.3	1.27
162.0,1	Trachea, bronchus and lung	193	136.0	1.42
162.2	Pleural mesothelioma	4	2.7	1.49
177	Prostate	176	159.8	1.10
180.0	Renal parenchyma	70	54.0	1.30
181.1	Urinary bladder	80	75.8	1.06
190	Malignant melanoma of skin	22	37.8	0.58
193	Nervous system	68	56.9	1.20
196	Bone	4	3.9	1.03

entnommen aus B. SJÖGREN and J. CARSTENSEN (1986) "Cancer morbidity among swedish welders and gas-cutters"

Insgesamt war die Anzahl der Todesfälle infolge bösartiger Tumore in dieser Untersuchung nur etwas höher als die erwartete Anzahl. Im Vordergrund stehen dabei Mesotheliome der Pleura sowie Tumore der Trachea, der Bronchien und der Lunge. Auffallend ist weiterhin die hohe Inzidenz von Nierentumoren, gefolgt von Tumoren des Larynx, der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie des Zentralnervensystems. Als ursächliche Faktoren werden neben der Exposition gegen chrom-6- und nickelhaltige Schweißrauche auch die Exposition gegen Asbest angenommen, denen besonders Schweißer in der Werftindustrie ausgesetzt waren (SJÖGREN et al., 1982; HERNBERG et al., 1983). Unklar bleibt allerdings die hohe Inzidenz von Tumoren der Niere und des Zentralnervensystems, zumal das Rauchverhalten auf Gruppenbasis berücksichtigt wurde. Ein chemisches Agens als Ursache für diese Tumore konnte bisher nicht identifiziert werden.

In einer Kohortenstudie mit einer großen Gruppe von Werftarbeitern in Genua untersuchten PUNTONI et al. (1979) die Krebsmortalität von 136 Autogen-Schweißern und 78 Elektroschweißern. Sie verglichen mit zwei unterschiedlichen Referenzpopulationen; einmal mit der altersspezifischen Todesrate der männlichen Population von Genua und zum anderen mit männlichem Pflegepersonal aus einem in der Nähe der Werft gelegenen Krankenhaus. Unter der Gruppe der Autogen-Schweißer fanden sich vier Todesfälle von Lungen- und Bronchialkrebs gegenüber 3,2 und 1,8 Fällen in den beiden Referenzgruppen. Darüber hinaus fanden sich elf Todesfälle durch Atemwegserkrankungen verglichen mit 4,6 und 3,7 sowie vier Todesfälle infolge von Krebs der Niere, der Blase oder ableitenden Harnwege verglichen mit 0,8 bzw. 0,7 erwarteten. Bei den Elektroschweißern starben drei an Lungenkarzinomen, verglichen mit 1,9 und 1,2, während an Malignomen der Nieren und der ableitenden Harnwege 1,0

gegenüber 0,4 und 0,3 erwarteten Fällen auftraten. Eine eindeutige Ursache für die unterschiedliche Tumorinzidenz bei den verschiedenen Schweißergruppen konnte nicht eruiert werden (PUNTONI et al., 1984; VALERIO et al., 1985).

In einer Kohortenstudie mit 234 Edelstahlschweißern, die in den Jahren 1950 bis 1965 mindestens fünf Jahre in diesem Beruf tätig waren, fand SJÖGREN (1980) drei Fälle mit Lungentumoren gegenüber 0,68 erwarteten. Das Rauchverhalten in dieser Gruppe unterschied sich nicht von dem der durchschnittlichen männlichen Bevölkerung, so daß geschlossen werden mußte, daß das Rauchen als solches die Unterschiede in der Krebsrate nicht erklären kann.

In einer weiteren Kohortenstudie mit 536 Schweißern, die hochlegierte Nicketedelstähle bearbeiteten und 523 Normalstahl-Schweißern, fand POLEDNAK (1981) sieben bzw. zehn Lungenkarzinome gegenüber 5,6 und 5,7 erwarteten in der Normalbevölkerung. Dabei wurden die Rauchgewohnheiten auf Kohortenbasis berücksichtigt. Diese Untersuchung zeigt, daß allein die Exposition gegen nickelhaltige Schweißrauche die höhere Inzidenz von Lungenkarzinomen bei Schweißern ganz generell nicht zu erklären vermag, fanden sich doch bei der Gruppe der nicht nickelexponierten Schweißer zehn solcher Karzinome verglichen mit sieben bei den Edelstahlschweißern. BEAUMONT und WEIß (1981) untersuchten die Sterblichkeit an Lungenkrebs bei 3.247 Schweißern in Washington State und fanden dabei 50 gegenüber 37,9 erwarteten Fällen bezogen auf die US-Statistik (SMR 132). Nach Ausschluß der 20jährigen Latenzperiode aus der Berechnung fanden sich immer noch 39 in der untersuchten Gruppe gegenüber 22,38 erwarteten Fällen (SMR 174).

Faßt man die Ergebnisse der bisher vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen über das Auftreten von Malignomen bei Schweißern zusammen, so kommt man zu folgenden Ergebnis (STERN, 1986):

1. Schweißer haben ganz generell eine erhöhte Mortalitätsrate durch Malignome.
2. Davon sind in erster Linie die Bronchien, die Lungen und das Rippenfell betroffen, ferner die oberen Atemwege (Larynx und Nasenhöhlen), gefolgt von Tumoren der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Blase sowie des zentralen Nervensystems.
3. Als Risikofaktoren werden anhand epidemiologischer Untersuchungen diskutiert a) die Asbestexposition b) die inhalative Aufnahme von krebserregenden Substanzen in den Schweißrauchen, hier vor allem Chrom-6 und Nickel c) das Zigarettenrauchen als wesentlicher außerberuflicher Risikofaktor ("confounding factor").
4. Keiner der genannten Risikofaktoren allein oder in Kombination reicht nach dem derzeitigen Stand der Kenntnis zur Erklärung der erhöhten Tumorzinzidenz und der spezifischen Lokalisation aus.

Wenn man also auf der Basis der Risikofaktoren einen Zusammenhang zwischen der Asbestexposition und der Entwicklung von Pleuramesotheliomen bei Schweißern im Schiffsbau sowie der Chrom-6- bzw. Nickeleinwirkung und der Malignomentwicklung im Nasen-Rachen-Kehlkopf-Bereich oder auch der Kombinationswirkung aller dieser Faktoren in Zusammenhang mit dem Rauchen bei der Entwicklung von Bronchial- und Lungenkarzinomen einen plausiblen Zusammenhang findet, so muß doch davon ausgegangen werden, daß eine zusätzliche systemische kanzerogene Belastung bei Schweißern ganz generell vorzuliegen scheint, da bei ihnen eben auch in erhöhtem Maße Tumore der Nieren, der ableitenden Harnwege und des Zentralnervensystems auftreten.

Aus den vorliegenden epidemiologischen Fakten ergibt sich daher die Frage, ob bei Schweißern, die bei ihrer beruflichen Tätigkeit ~~keinem~~ der bisher bekannten und mehrfach untersuchten Risikofaktoren (Asbest, Chrom, Nickel) ausgesetzt sind, eine erhöhte kanzerogene Belastung nachzuweisen ist.

2.2. Indikatoren für kanzerogene Belastungen

Anworten auf diese Frage können auf verschiedenen Wegen gewonnen werden: Eine relativ exakte Risikoabschätzung ist dann gewährleistet, wenn man in den Körperflüssigkeiten der Betroffenen (Blut, Urin) bestimmte expositionsspezifische Kanzerogene qualitativ und/oder quantitativ nachweisen kann. Allerdings wird auf diese Weise immer nur die interne Belastung, also die aufgenommene Schadstoffmenge gemessen, nicht aber die dadurch hervorgerufene Beanspruchung des Organismus, d.h. das individuelle Krebsrisiko. Dazu bedarf es individueller Beanspruchungsparameter, z.B. eines biologischen Systems, das einen zuverlässigen Hinweis auf eine kanzerogene Beanspruchung erlaubt.

Der Weg der Belastungsanalyse ist insofern schwierig, als es bei der Vielzahl der meist unbekannten Stoffe nur sehr schwer möglich ist, eine auch nur annähernd vollständige Analyse der Körperflüssigkeit mit Quantifizierung der kanzerogenen Substanzen durchzuführen.

Von daher bieten sich biologische Beanspruchungsparameter als Indikatorsysteme umso mehr an, als sie u.U. auf die Summe der kanzerogenen Belastung reagieren.

Als biologische Indikatoren für eine kanzerogene Beanspruchung haben sich verschiedene Nachweismethoden etabliert (DNS-Aduktbestimmung, Mikronukleusbestimmung, Zelltransformationsteste, Chromosomenaberrationsnachweise, Bestimmung der Schwesterchromatid-Austauschrate), von denen die Bestimmung der Schwesterchromatid-Austauschrate (Sister-Chromatid-Exchange = SCE) sich wegen ihrer Praktikabilität bei Screening-Untersuchungen allgemein durchgesetzt hat (IARC, 1980; IPCS, 1985). Es muß allerdings darauf hinge-

wiesen werden, daß alle Methoden, die sich auf morphologische Veränderungen an den Chromosomen aus Zellen belasteter Probanden beziehen, zunächst einmal nur Indikatoren einer mutagenen Beanspruchung sind. Allerdings ist es, wie zahlreiche experimentelle und epidemiologische Untersuchungen wahrscheinlich machen, gerechtfertigt eine solche mutagene Beanspruchung mit einer vergleichbar hohen kanzerogenen Beanspruchung zu korrelieren (RAMEL, 1984).

Was versteht man nun unter einem Schwesterchromatid-Austausch? Bei der Untersuchung zur Chromosomen-Reduplikation fanden TAYLOR und Mitarbeiter (1957) an Wurzelzellen von *Vicia-faba*, die in einer Lösung wuchsen, welche tritiummarkiertes Thymidin enthielt mittels Autoradiographie, daß zwischen den benachbarten Chromatiden eines Chromosoms in einigen Fällen offensichtlich homologe Chromosomenabschnitte ausgetauscht waren. Dieser Vorgang, der sich in der S-Phase des Zellteilungszyklus, d. h. in der Phase der DNA-Reduplikation, abspielt, wird als Schwesterchromatid-Austausch bezeichnet (KATO 1974). Er wurde schon früh in Zusammenhang mit einer DNA-schädigenden Wirkung gesehen und im Sinne einer mutagenen oder kanzerogenen Veränderung interpretiert. Deshalb wurde versucht, dieses Phänomen mit einfacheren Methoden zur Darstellung zu bringen. So führten ZAKHAROV und EGOLINA (1972) 5-Bromdesoxyuridin (BRDU) anstelle des tritiummarkierten Thymidins ein. Auf LATT (1973) geht die Fluorochromierung mit dem fotosensitiven Farbstoff Hoechst 33258 zurück, die eine direkte fluoreszenzmikroskopische Bestimmung ermöglichte. Den entscheidenden Durchbruch schafften PERRY und WOLFF (1974) mit der Entwicklung der Fluoreszens-plus-Giemsa-Technik (FPG), die zur Herstellung lichtmikroskopisch auswertbarer Dauerpräparate führte. In den folgenden Jahren wurde durch zahlreiche Untersuchungen belegt, daß bestimmte chemische Substanzen, vor allem

solche, die sich im AMES-Test als mutagen erwiesen hatten, in der Lage sind, erhöhte SCE-Raten sowohl in Gewebekulturzellen als auch in den Lymphozyten des peripheren Blutes zu induzieren (KRAM et al., 1978; NAKANISHI und SCHNEIDER, 1979; OBE et al., 1979; RENNER, 1979; TICE, 1980; BIEGEL et al., 1980; BASLER und RÖHRBORN, 1980).

Allerdings ist bis heute der genaue molekularbiologische Mechanismus, der zur Bildung von SCEs führt, nicht geklärt. Neben Punktmutationen werden Interaktionen im Bereich der DNA-Repair-Mechanismen diskutiert (TICE u. HOLLAENDER, 1984).

Auch über die biologische Bedeutung der erhöhten SCE-Rate für die betroffene Zelle bzw. für das Individuum ist zur Zeit noch nicht abschließend zu urteilen.

Die Eignung der Bestimmung der SCE-Raten zum Nachweis einer mutagenen Belastung wird allerdings wegen der hohen Korrelation zwischen positivem AMES-Test und der Höhe der SCE-Raten allgemein akzeptiert, wenn auch nur mangels anderer eindeutigerer Testverfahren.

Einen wesentlichen Hinweis auf die Indikatorfunktion der SCE-Rate für das Tumorrisiko eines Individuums ergab sich darüberhinaus aus Beobachtungen von CHAGANTI et al. (1974) und GERMAN et al. (1977), die bei Patienten mit einem Bloom-Syndrom eine etwa um den Faktor 10 erhöhte Rate der spontan an kultivierten Lymphozyten bestimmten SCEs fanden. Diese Krankheit ist unter anderem dadurch gekennzeichnet, daß sie im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt zu einem drastisch gehäuften Auftreten von Leukämien und lymphoretikulären Tumoren führt.

Angaben über die Häufigkeit der spontan auftretenden SCE-Rate bei in vitro stimulierten Lymphozyten des peripheren Blutes variieren in einem Bereich von 3,28 - 27,33 Austauschen pro vollständigem Chromosomensatz (MORGAN und

CROSSEN, 1981). Dabei handelt es sich um Mittelwerte bezogen auf eine bestimmte Anzahl ausgewerteter Metaphasen-Platten, wobei diese Anzahl zwischen zehn und mehreren Hundert liegt. Diese Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungsgruppen können verschiedene Ursachen haben; zu nennen sind: Zusammensetzung des Kulturmediums (GHOSH und NAND, 1979; KATO und SANDBERG, 1977), Inkubationstemperatur (ABDEL-FADIL et al., 1982), Färbemethoden (MORGAN und CROSSEN, 1981) und BRDU-Konzentration (CARRANO et al., 1980; SPEIT et al., 1980; STETKA und WOLFF, 1976). Um Vergleichbarkeit zu erreichen ist es also notwendig, die Methoden innerhalb des eigenen Labors zu standardisieren und jeweils Kontrollgruppen mitzuführen.

Von den genannten Faktoren kommt der BRDU-Konzentration in den Nährmedien bezüglich der Variabilität der SCE-Raten die größte Bedeutung zu, da sowohl die Kulturmedien als auch die Inkubationszeiten, die Inkubationstemperatur und auch die Färbemethoden weitgehend international standardisiert sind. Deshalb soll auf die Rolle des BRDU hier kurz näher eingegangen werden.

5-Bromdesoxyuridin ist eine Substanz, die anstelle von Thymin in die DNA eingebaut werden kann. DNA, die BRDU enthält, ist in der Lage, die Fluoreszenz des an sie gebundenen Farbstoffes Hoechst 33258 zu mindern. Gibt man BRDU in ein Nährmedium mit Lymphozyten und regt diese zur Proliferation an, so wird bei der DNA-Reduplikation jeder Strang der alten DNA-Doppelhelix einen neuen Strang hervorbringen, der BRDU anstelle von Thymin enthält. Das bedeutet, daß nach Ablauf der ersten Mitose die Doppelhelix jeder Tochterzelle aus einem Strang mit Thymin und einem Strang mit BRDU besteht. Bleibt BRDU weiter im Nährmedium, so werden in der zweiten Mitoseteilung Tochterzellen entstehen, deren Chromosomen je eine Chromatide mit zwei BRDU-Strängen und eine mit jeweils einem BRDU-haltigen und einem (konservativen) Thymin-Strang enthalten. Färberisch lassen sich diese beiden Stränge nun gut unterscheiden. Die thyminhaltige Chromatide färbt sich dunkelblau, die BRDU-haltige hellblau an.

Es besteht allerdings kein Zweifel daran, daß durch die Zugabe von BRDU zum Kulturmedium konzentrationsabhängig SCEs induziert werden können. Standardisierte Angaben über eine optimale BRDU-Konzentration, bei der ein Minimum an BRDU induzierten SCEs auftreten, sind nicht bekannt. Die bisher getesteten Konzentrationen liegen zwischen 0,25 $\mu\text{mol/l}$ (PERRY und WOLFF, 1974), 20 und 150 (GUTIERREZ, 1983), 20 und 500 $\mu\text{mol/l}$ (LAMBERT et al., 1976). Ganz generell muß davon ausgegangen werden, daß der Einfluß des BRDU um so geringer ist, je geringer seine Konzentration im Nährmedium ist. Allerdings scheinen Konzentrationen von weniger als 20 $\mu\text{mol/l}$ die Höhe der spontanen SCE-Rate nicht mehr wesentlich zu beeinflussen (GALLOWAY, 1975).

Als weitere Faktoren für das Auftreten unterschiedlicher SCE-Raten bei ihrer Bestimmung aus den Lymphozyten des peripheren Blutes wird eine unterschiedliche Anzahl von Zellen der verschiedenen Lymphozyten-Subpopulationen angenommen (RAPOSA 1978, SNOPE et al. 1979). Dabei sollen T-Lymphozyten höhere SCE-Raten als B-Lymphozyten in der gleichen Zellkultur aufweisen (EREXSON et al. 1983, LINDBLAD et al. 1981, SANTESSON et al. 1979, SANTESSON et al. 1983).

Darüber hinaus scheint auch der Lymphozyten-Proliferations-Rate eine bestimmte Bedeutung zuzukommen: Zellkulturen, die nach 72 Stunden einen hohen Anteil an Zellen der dritten Generation aufweisen, also einen schnellen Zellteilungszyklus haben, weisen geringere SCE-Raten auf als solche mit einem relativ niedrigen Anteil an rasch proliferierenden Lymphozyten (SANTESSON et al. 1979, LINDBLAD und LAMBERT 1981).

Eine Abhängigkeit der SCE-Rate vom Alter der untersuchten Probanden wird durch die Mehrzahl der Studien nahegelegt

(DAS et al., 1983; DE ARCE, 1981; FUNES-CRAVIOTO, et al. 1977; HUSGAFVEL-PURSIAINEN et al.; 1980, SARTO et al., 1985; SCHMIDT et al., 1981; SCHNEIDER et al., 1978; WAKSVIK et al., 1981), aber nicht von allen Autoren bestätigt (COHEN et al.; 1982, CROSSEN et al., 1977; GALLOWAY et al., 1975; HEDNER et al., 1982; MORGAN et al., 1977). Allerdings scheinen Kinder eine deutlich niedrigere SCE-Rate zu haben als Erwachsene (ARDITO, et al. 1980; HUSGAFVEL-PURSIAINEN, 1980; LUNDBERG und LIVINGSTON, 1983).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Höhe der SCE-Raten konnten bisher nicht nachgewiesen werden (LAMBERT 1976; MORGAN und CROSSEN, 1977; HUSGAFVEL-PURSIAINEN, 1980).

Von den zahlreichen physikalischen und chemischen Faktoren, deren Einfluß auf die SCE-Rate der Lymphozyten des peripheren Blutes beim Menschen untersucht worden sind, kommt dem Tabakrauchen eine besondere Bedeutung zu. Die überwiegende Zahl der Untersuchungen weist eine erhöhte SCE-Rate bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nach (LAMBERT, 1978; HUSGAFVEL-PURSIAINEN, 1980; CROSSEN und MORGAN, 1980; LUNDBERG, 1983; DENKHAUS 1986). Diese Befunde sprechen deutlich für eine mutagene Belastung der Raucher, deren Höhe von der Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten abhängig ist (MURTHY, 1979; LIVINGSTON und FINEMAN, 1983; HOPKIN, 1984). Das Rauchverhalten scheint demnach einer der wesentlichen "confounder" bei der Untersuchung der SCE-Raten als Indikator für eine mutagene berufliche Belastung zu sein.

Bezüglich des Alkoholkonsum lassen sich ähnlich eindeutige Hinweise auf eine positive Korrelation zu der Höhe der SCE-Raten nicht nachweisen (SESHADRI, 1982).

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren stellt die Bestimmung der SCE-Raten in den Lymphozyten des peripheren Venenblutes ein Verfahren dar, mit dem die individuelle mutagene/kanzerogene Beanspruchung beim Menschen ohne größeren technischen Aufwand erfaßt werden kann.

2.3 Zielsetzung

Aus der Literaturübersicht und den methodenkritischen Überlegungen ergibt sich die Zielsetzung und das methodische Vorgehen der vorliegenden Untersuchung: In einer Querschnittsstudie soll untersucht werden, ob bei Schweißern, die bei ihrer beruflichen Tätigkeit keinem der bisher bekannten Risikofaktoren - Asbest, Chrom, Nickel - ausgesetzt sind, eine erhöhte mutagene/kanzerogene Belastung nachzuweisen ist.

Dazu sollen die SCE-Raten in den Lymphozyten des peripheren Venenblutes bei einem Kollektiv von Schweißern bestimmt werden, die über mehrere Jahre täglich vollschichtig ausschließlich niedrig legierte Baustähle bearbeitet haben und mit denen eines nicht gegenüber Schweißrauchen exponierten Kollektivs gewerblicher Arbeitnehmer verglichen werden. Hinsichtlich der Zellkultivierung wurde wegen des Einflusses der BRDU-Konzentration auf die SCE-Bildung eine möglichst niedrige Endkonzentration im Nährmedium eingestellt.

Bei der Bestimmung der SCE-Raten sollen folgende Faktoren als wichtige "confounder" berücksichtigt werden: Rauchverhalten und Lebensalter.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 MATERIAL

Zur Aufbereitung der Zellkulturen bis zu luftgetrockneten Chromosomenpräparaten werden folgende Geräte, Materialien bzw. Chemikalien benötigt:

Bestrahlungsgerät, UV-Strahler, 35 Watt

Bezugsquelle: Original Hanau Quarzlampen GMBH

Gibco Chromosomen Kit

Bezugsquelle: Gibco Diagnostics, Grand Island, New York
14072, USA

5-Bromdesoxyuridin, (BRDU)

Bezugsquelle: Serva Feinbiochemika, Heidelberg

Colcemid-Lösung

Bezugsquelle: Gibco Limited, Po Box 35, Paisley, Scotland

Di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat, reinst

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Essigsäure, 96 % z.A.

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Giemsa-Farblösung

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Höchst-Präparat (Bisbenzimid) 33258

Bezugsquelle: Serva Feinbiochemika, Heidelberg

Kaliumchlorid, krist.

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Kaliumdihydrogenphosphat, krist.

Bezugsquelle: Gibco Limited, Po Box 35, Paisley, Scotland

Methanol

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Monovetten, 5 ml

Bezugsquelle: Sarstedt, 5223 Nümbrecht

Natriumchlorid, krist.

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

Tri-Natriumcitrat-2-hydrat, reinst

Bezugsquelle: Merck, Darmstadt

3.2 Probanden

Als Untersuchungskollektiv dienten 25 männliche Gestellschweißer eines Automobilwerkes im Rhein-Main-Gebiet im Alter zwischen 26 und 59 Jahren, Mittelwert 39,5 Jahre. Die Dauer der Beschäftigung an diesem Arbeitsplatz lag zwischen 4 und 17 Jahren, mit einem Mittelwert von 9,5 +/- 5,2 Jahren. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung arbeitsfähig, bei keinem lagen ernstere Erkrankungen vor.

3.2.1 Arbeitsplatzbeschreibung

Die Arbeitsplätze der Gestellschweißer sind in einer eigenen großen Halle von etwa 30 x 50 m Grundfläche und einer Höhe von ca. 7 m untergebracht. Dieser Raum ist unterteilt in zehn Arbeitskabinen, die durch nicht brennbare und UV-undurchlässige Vorhänge von etwa 3 m Höhe voneinander getrennt sind. Je nach Größe der Werkstücke werden die Kabinen durch Öffnen der Vorhänge miteinander verbunden, sodaß in

jeder Kabine eine unterschiedliche Anzahl von Schweißern arbeitet. In aller Regel wird ein Werkstück von 2 Mitarbeitern fertiggestellt, wobei allerdings nur einer unmittelbar mit dem Schweißen beschäftigt ist, während der andere notwendige Halte- und Richtearbeiten ausführt. Bearbeitet werden Haltegestelle für Paletten, Teilekörbe und Transportcontainer für den innerbetrieblichen Teiletransport. Diese Werkstücke bestehen aus Vierkantrohren oder Winkleisen, in die Drahtgeflechte eingeschweißt werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Schweißer überwiegend mit der Herstellung großdimensionierter Werkstücke aus Vierkantrohren beschäftigt (Abb. 1). Als Elektroden dienen verkupferte Drahtelektroden vom Typ SG 2, die über halbautomatische Schweißgeräte verarbeitet werden (Abb. 2). Die Elektroden setzen sich wie folgt zusammen:

Drahtelektroden SG 2

Eisen	96	-	97	%
Kohlenstoff	0,06	-	0,13	%
Kupfer			0,3	%
Mangan	1,3	-	1,6	%
Phosphor			0,025	%
Schwefel			0,025	%
Silizium	0,7	-	1,0	%

Als Schweißverfahren kommt ausschließlich das Wolfram-Schutzgasschweißen = Wolfram-Inertgas-Schweißen zur Ausführung, das sog. "WIG-Verfahren". Bei diesem Verfahren und der o.g. Zusammensetzung der Elektroden ist neben den durch die hohe Hitzeeinwirkung entstehenden Oxidationsprodukten der Luft, nämlich Ozon und verschiedenen Stickoxyden nahezu ausschließlich mit dem Freiwerden von Eisenoxydrauchen zu rechnen.

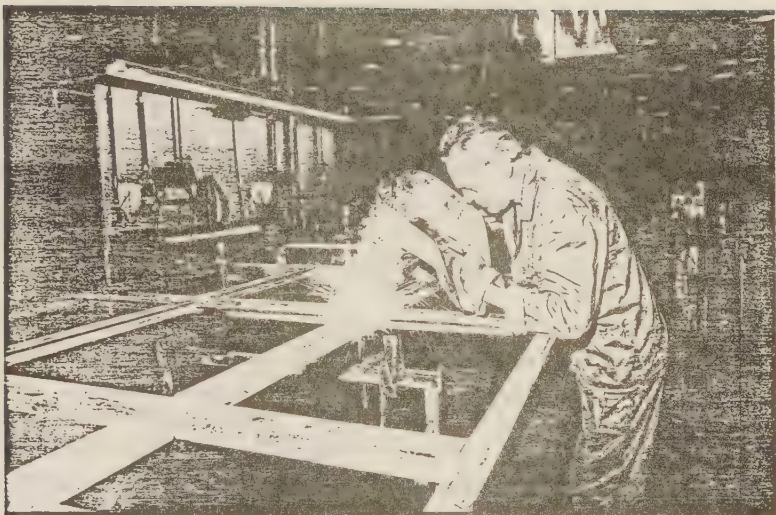


Abb. 1: Typischer Schweißerarbeitsplatz

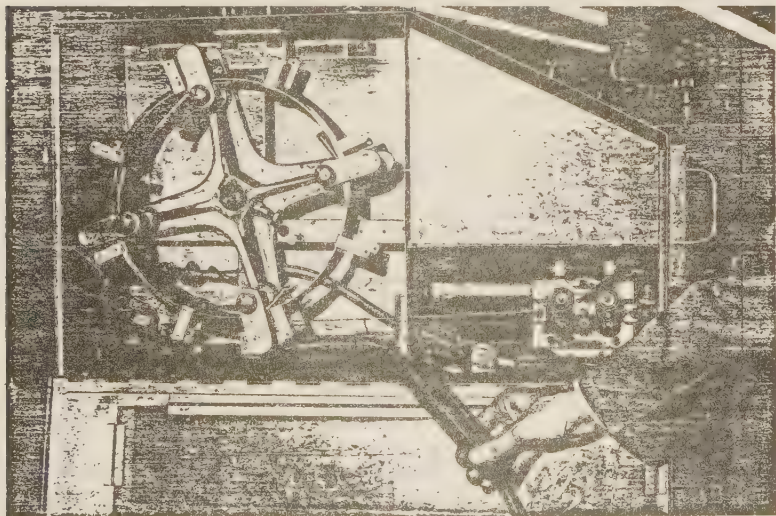


Abb. 2: Halbautomatisches Schweißgerät

3.2.2 Kontrollpersonen

Als Kontrollgruppe wurden 25 gesunde männliche Mitarbeiter des gleichen Werkes mit vergleichbarem sozio-kulturellem Hintergrund aus dem Kontroll- und Zubringerbereich ausgewählt. Die Altersspanne betrug 16 bis 60 Jahre, durchschnittliches Alter 33,5 Jahre (Standardabweichung $\pm 13,5$ J.). Keiner dieser Mitarbeiter war jemals als Schweißer tätig.

Bei diesen Personen wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß sie durch ihre Arbeit auch keinen anderen genotoxischen Einwirkungen ausgesetzt waren, wie Metallstäuben, Löt- rauchen, Lösungsmitteldämpfen aus Lacken oder Entfettung sowie Auspuffgasen. Aufgrund dieser strengen Kriterien mußten bei der Altersverteilung Kompromisse gemacht werden. So sind die Kontrollpersonen ganz generell jünger als die untersuchten Schweißer; im Altersbereich unter 40 Jahren beträgt dieser Unterschied ca. 9 Jahre.

Raucherverhalten

Bezüglich der Rauchgewohnheiten besteht zwischen beiden Gruppen ein geringfügiger Unterschied:

Den 12 Nichtrauchern bei den Schweißern stehen 15 Nicht- raucher bei der Kontrollgruppe gegenüber. Dementsprechend wurden 13 Raucher des Schweißer-Kollektivs mit 10 Rauchern der Kontrollgruppe verglichen.

Alkohol- und Medikamentenkonsum

Etwa die Hälfte der Probanden aus beiden Untersuchungskol- lektiven gaben an, täglich regelmäßig Alkohol in Form von

Bier oder Wein zu trinken. Die anderen Probanden gaben an, gelegentlich bis selten Alkohol zu konsumieren. Medikamente wurden von einigen der untersuchten Personen gelegentlich eingenommen; dabei handelte es sich um Kopfschmerztabletten oder Antazida.

3.3 Methode

3.3.1 Lymphozytenkultur und Präparation

Zur Bestimmung der SCE-Raten wurden den Probanden vormittags zwischen 9 und 10 Uhr, also 3-4 Stunden nach Schichtbeginn jeweils 5 ml Venenblut mit einer heparinisierten Monovette entnommen (Heparin Novo 0,1 ml/5 ml Blut). Aus diesem Blut wurden nach Transport und Lagerung bei Zimmertemperatur am gleichen Tag jeweils zwei Lymphozytenkulturen nach der Methode von PERRY und WOLFF (1974) angelegt. Der Ansatz erfolgte in "Gibco-Diagnostics Chromosom-Testkits", die lyophilisiertes Festmedium mit Phythämagglutinin als pflanzlichem Wachstumsstimulator enthalten (Chromosomenmedium 4, Katalognummer Kat.-Nr. 124-1674, enthält PHA) gelöst in 5 ml Chromosomenmedium 1 A diluent (Gibco). Diesem Ansatz wurden jeweils 10 Tropfen Vollblut vom Probanden zugesetzt. Nach vorsichtiger Mischung wurde die Kultur zum Schutz gegen UV-Strahlen in Aluminiumfolie verpackt und bei 37° C im Brutschrank inkubiert. Nach 24 Stunden wurde zu jeder Kultur 0,1 ml auf 37° C erwärmte BRDU-Lösung pipettiert und vorsichtig durchmischt. Konzentration der BRDU-Lösung 3 mg/100 ml PBS. Zusammensetzung der phosphatgepufferten physiologischen Salzlösung (PBS):

NaCl	8,0 g
KCL	0,2 g
Na ₂ HPO ₄ (wasserfrei)	1,15 g
KH ₂ PO ₄	0,2 g
Aqua bidest	1000 ml

Nach der BRDU-Zugabe wurden die Kulturröhrchen für weitere 46 Stunden bei 37° C im Brutschrank inkubiert und während dieser Zeit nach ca. 24 Stunden noch einmal durchmischt. Nach exakt 70 Stunden Bebrütung wurden zu jedem Ansatz 0,2 ml der auf 37° C erwärmten Colcemidlösung (Konzentration 10 µg/ml) zupipettiert, um die Zellteilung in der Metaphase zu blockieren. Danach wurden die Kulturen noch einmal 2 1/2 Stunden bei 37° C inkubiert.

Anschließend wurde die Kultur durch Hypotonisierung mit KCL-Lösung abgebrochen. Die Hypotonisierung dient zur Zerstörung der Zellmembranen von Erythrozyten und Leukozyten, sodaß zur weiteren Präparation ganz überwiegend die Zellkerne der weißen Blutkörperchen übrig bleiben. Die Herstellung mikroskopischer Präparate aus der Zellsuspension erfolgte im einzelnen in folgenden Schritten:

- a) Nach Zentrifugieren der Kulturröhrchen bei 1000 U/Min. für 10 Min. wurde der Überstand abpipettiert und das Sediment im letzten Tropfen durch Klopfen mit dem Finger suspendiert.
- b) 6 ml einer hypotonen KCL-Lösung (0,07 M) wurden auf 37° C angewärmt und zunächst tropfenweise und dann in größeren Mengen zugegeben. Die KCL-Lösung wirkte ca. 8-9 Min. ein. Anschließend folgte das Zentrifugieren bei 1000 U/Min. für 10 Min.
- c) Die überstehende hypotone Lösung wurde abpipettiert, das zellhaltige Sediment aufgeklopft und 6 ml einer vorher eiskühlten Fixierlösung (3 Teile Methanol zu 1 Teil Essigsäure) wurden sehr vorsichtig wie unter Punkt b hinzugefügt. Die Röhrchen verblieben ca. 90 Min. bei 4° C im Kühlschrank.

- d) Zentrifugieren wie unter Punkt b. Der Überstand wurde abpipettiert und 6 ml einer frisch angesetzten Fixierlösung dem Sediment zugegeben. Die Röhrchen wurden für ca. 30 Min. im Kühlschrank aufbewahrt.
- e) Zentrifugieren und Abpipettieren wie unter Punkt b.
- f) Die trübe Zellsuspension wurde nach vorsichtigem Aufschütteln mit einer Pasteurpipette aufgezogen und von ca. 25 cm Höhe auf die eisgekühlten Objektträger aufgetropft. Die Suspension breitet sich sofort aus, wodurch es zu einer gleichmäßigen Zellverteilung kam.
- g) Die Objektträger wurden zum Abtrocknen auf erwärmte Glasplatten gelegt.

Auf diese Weise wurden pro Proband 4 Präparate hergestellt.

Die Qualität der Präparate wurde im Phasenkontrast beurteilt. Anschließend wurden die Präparate für 2-3 Tage bei Zimmertemperatur im Dunklen gelagert.

3.3.2 Färbung

Die Präparate wurden nach der Fluoreszenz-plus-Giems-(FPG)-Technik gefärbt (PERRY und WOLFF, 1974). Dabei wurde nach folgendem Schema verfahren:

- a) Die Objektträger wurden für ca. 20 Min. mit Höchst 33258-Lösung behandelt.
Herstellung: 2 mg Höchst 33258 wurden in 10 ml Aqua dest. und davon 0,5 ml in 100 ml Puffer nach Sörensen gelöst. Zur Anfertigung des Sörensen-Puffers wurden

9,08 g KH_2PO_4 unter ständigem Rühren in 1000 ml Aqua dest., 11,88 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ebenfalls in 1000 Aqua dest. gelöst. Durch Mischung der Lösungen zu gleichen Teilen wurde der Puffer mit pH 6,8 hergestellt.

- b) Anschließend wurden die Objektträger in einer Glaschale mit Puffer überschichtet und für 30 Min. mit UV-Licht bestrahlt.
- c) Nach der Bestrahlung wurden sie für weitere 2 Stunden in SSC-Lösung bei 60° C eingetaucht. Die SSC-Lösung ist ein Gemisch aus gleichen Teilen einer 0,15 M Natriumcitratlösung (44,1 g/1000 ml Aqua dest.) und einer 1,5 M Natriumchloridlösung (87,7 g/1000 ml Aqua dest.). Das Gemisch wurde um das zehnfache verdünnt und auf pH 7,0 eingestellt.
- d) Die Objektträger wurden mit Aqua dest. abgespült und dann für 10 Min. in 5%iger Giemsa-Lösung gefärbt.
- e) Nach dem Herausnehmen aus der Färbeküvette wurde die überschüssige Farblösung der einzelnen Präparate vorsichtig mit Leitungswasser abgespült und die Objektträger an der Luft getrocknet.
- f) Nach frühestens 24 Stunden wurden die Objektträger über Xylol mit Eukitt eingedeckt.

3.3.3 Auswertung

Die gefärbten Präparate wurden lichtmikroskopisch ausgewertet (Zeiss Mikroskop, Objektiv 40 bzw. 100 Oel, Okular Kpl-W10x/20). Pro Proband wurden 30 gut gefärbte Metaphasen

der zweiten Generation ausgewählt. Ihre Chromosomen sind dadurch gekennzeichnet, daß jeweils eine Chromatide hell-, die andere dunkelblau gefärbt ist. Es wurden nur solche Metaphasen genommen, die mindestens 40 deutlich gefärbte Chromosomen enthielten. Bei diesen Chromosomen wurden dann die identischen Austauschstellen von hellen und dunklen Chromatidenabschnitten gezählt. Aus der Anzahl der beurteilbaren Chromosomen und der Zahl der ausgetauschten Chromatidenabschnitte wurde für jede Metaphasenplatte der SCE-Wert pro Metaphase und pro Chromosom bestimmt. Aus 30 von diesen Werten wurde der Mittelwert für den einzelnen Probanden errechnet.

3.3.4 Chromatidenschnittstellen (CTS)

Neben der SCE-Rate wurde ein weiterer Parameter bestimmt: Die Chromatidenschnittstellen (CTS). Ein Schwesterchromatidaustausch kann gekennzeichnet sein durch eine einzige Schnittstelle, nämlich immer dann, wenn er am Ende einer Chromatide erfolgt ist. Bezieht der Austausch jedoch keinen Endabschnitt der Chromatiden mit ein, so müssen ihm notgedrungen zwei solcher Schnittstellen oder Reparaturlinien entsprechen. Geht man davon aus, daß das zugrundeliegende Ereignis einer solcher Chromatidenläsion sich in diesen Schnittstellenbereichen abspielt, so wäre die Zahl der wirksamen Ereignisse in diesen Fällen doppelt so hoch, wie wenn sich die Austauschstelle an einem Chromatidenende mit nur einer Schnittstelle befindet. Da in diesen Fällen mit einer erhöhten Zahl von schädigenden Ereignissen zu rechnen ist, wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht nur die SCE-Austausche, sondern auch die Anzahl der Schnittstellen gezählt. Nach den heute aktuellen Vorstellungen über die Entstehung der SCE's erfaßt diese Zahl das biologische Geschehen am genauesten. Sie wird in der neueren Literatur oft mit dem Begriff SCE gleichgesetzt (TICE und HOLLAENDER, 1984).

3.3.5 Poliferationsindex (PRI)

Die Metaphasen lassen sich durch die typische Färbung ihrer Chromosomen leicht verschiedenen Generationen zuordnen. Chromosomen der ersten Teilungsgeneration (M_1) unterscheiden sich in der Färbung ihrer Chromatiden nicht; beide sind dunkelblau. Metaphasen der zweiten Generation (M_2) sind in ihren Chromosomen dadurch gekennzeichnet, daß jeweils eine Chromatide hell, die andere dunkel angefärbt ist, sodaß auch bei Vorliegen eines SCEs immer 50 % eines Chromosoms dunkel und 50 % hell gefärbt sind. Die Chromosomen der dritten Generation (M_3) enthalten dagegen nur noch 25 % dunkle Anteile. Die dunkel gefärbten Anteile entsprechen der konservativ weitergeführten DNA, während die hellen Chromatidenbereiche DNA enthalten, in denen Thymidin bereits vollständig durch das im Medium enthaltene Bromdesoxyuridin ersetzt worden ist.

Durch Notieren der ersten, zweiten und dritten Generation wird die Wachstumskinetik der Lymphozytenkulturen ermittelt. Die Berechnung des Proliferationsindex basiert auf der von LAMBERTI et al. (1983) entwickelten Formel:

$$PRI = \frac{M_1 + 2M_2 + 3M_3}{100} .$$

Sie zeigt an, wie sich Metaphasen der ersten (M_1), zweiten (M_2) und dritten (M_3) Generation innerhalb von 100 ausgewerteten Metaphasen einer Kultur verteilen. Sie ist ein guter Parameter für die Wachstumsgeschwindigkeit der in der Blutkultur befindlichen Zellen und offenbart bei chemischer in vitro Induktion eventuell wachstumshemmende oder fördernde Effekte.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation.

4. ERGEBNISSE

4.1 Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 6: Belastetes Kollektiv

Nr.	Alter	Nikotin	CH/M	SCE/M	SCE/CH	CTS/M	CTS/CH
1	40	nein	42,0	6,4	0,15	6,5	0,16
2	39	ja	42,4	6,4	0,15	6,6	0,16
3	52	ja	44,8	7,3	0,16	7,9	0,18
4	41	ja	44,0	6,5	0,15	7,0	0,16
5	35	nein	44,2	7,3	0,17	7,9	0,18
6	27	ja	43,1	4,8	0,11	5,4	0,12
7	31	nein	43,4	7,2	0,17	8,0	0,18
8	28	nein	43,1	6,5	0,15	7,2	0,17
9	53	nein	43,4	6,6	0,15	7,2	0,17
10	33	ja	43,7	7,7	0,18	8,2	0,19
11	37	nein	43,0	9,9	0,23	10,8	0,25
12	59	nein	41,5	7,5	0,18	9,0	0,22
13	48	ja	43,8	7,3	0,17	8,7	0,20
14	39	nein	41,8	6,4	0,15	7,3	0,17
15	51	ja	43,2	8,3	0,19	9,4	0,22
16	44	ja	44,7	7,6,	0,17	8,5	0,19
17	32	nein	43,8	10,7	0,24	12,4	0,28
18	30	ja	43,1	8,3	0,19	9,4	0,22
19	34	ja	43,4	8,4	0,19	9,7	0,22
20	42	ja	43,5	8,0	0,19	8,6	0,20
21	28	ja	42,0	5,3	0,13	6,1	0,14
22	50	nein	42,5	7,4	0,17	7,8	0,18
23	54	ja	45,0	5,4	0,12	6,0	0,13
24	26	nein	41,4	8,4	0,20	8,5	0,20
25	30	nein	43,2	4,1	0,09	4,6	0,10

CH/M: Anzahl der Chromosomen pro Metaphase

SCE/M: Anzahl der SCEs pro Metaphase

SCE/CH: Anzahl der SCEs pro Chromosom

CTS/M: Anzahl der Chromatidenschnittstellen pro Metaphase

CTS/Ch: Anzahl der Chromatidenschnittstellen pro Chromosom

Tabelle 7: Unbelastetes Kollektiv

Nr.	Alter	Nikotin	CH/M	SCE/M	SCE/CH	CTS/M	CTS/CH
26	51	nein	45,9	8,4	0,18	9,3	0,20
27	17	nein	45,0	7,6	0,17	8,0	0,18
28	31	ja	45,6	8,3	0,18	8,8	0,19
29	19	ja	45,4	8,2	0,18	8,5	0,19
30	26	ja	45,8	11,8	0,26	12,7	0,28
31	46	nein	45,7	8,4	0,18	9,4	0,21
32	30	nein	45,6	9,2	0,20	9,7	0,21
33	24	ja	45,7	9,9	0,22	10,5	0,23
34	20	nein	45,3	7,5	0,17	7,8	0,17
35	38	nein	45,7	7,9	0,17	8,6	0,19
36	16	ja	45,6	8,1	0,18	8,9	0,20
37	18	ja	45,5	8,2	0,18	8,8	0,19
38	30	nein	45,4	7,3	0,16	7,6	0,17
39	50	nein	45,1	7,4	0,16	8,1	0,18
40	29	ja	45,7	10,6	0,23	11,5	0,25
41	54	ja	42,3	8,6	0,20	8,9	0,21
42	60	nein	45,5	7,7	0,17	8,4	0,18
43	23	ja	45,8	10,7	0,23	11,7	0,26
44	22	ja	45,6	8,9	0,20	9,5	0,21
45	30	nein	45,4	10,4	0,23	11,2	0,25
46	49	nein	45,0	8,7	0,19	9,3	0,21
47	21	nein	45,4	6,9	0,15	7,1	0,16
48	48	nein	44,7	8,0	0,18	9,3	0,21
49	46	nein	45,4	10,7	0,24	11,8	0,26
50	40	nein	45,7	7,2	0,16	7,6	0,17

CH/M: Anzahl der Chromosomen pro Metaphase

SCE/M: Anzahl der SCEs pro Metaphase

SCE/CH: Anzahl der SCEs pro Chromosom

CTS/M: Anzahl der Chromatidenschnittstellen pro Metaphase

CTS/Ch: Anzahl der Chromatidenschnittstellen pro Chromosom

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung der in der Auswertung verbliebenen 25 Schweißer und der 25 Probanden aus der Kontrollgruppe zeigte folgende Unterschiede: Bei den ersteren lag der höchste Wert bei 59, bei den letzteren bei 60 Jahren, während der jüngste Proband bei den Schweißern 26 Jahre, bei der Kontrollgruppe 16 Jahre alt war. Der Mittelwert betrug bei den Schweißern 39,5, bei der Kontrollgruppe 33,5 Jahre, die Standardabweichung $\pm 9,3$ bzw. $\pm 13,4$ Jahre. Dieser Unterschied schlägt sich auch in den Verteilungshistogrammen (Abb. 3) nieder. Während sich bei der Gruppe der Schweißer annäherungsweise eine Normalverteilung findet, häufen sich bei der Kontrollgruppe die Probanden in der Altersgruppe unter 45 auffällig. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($P = 0,073$).

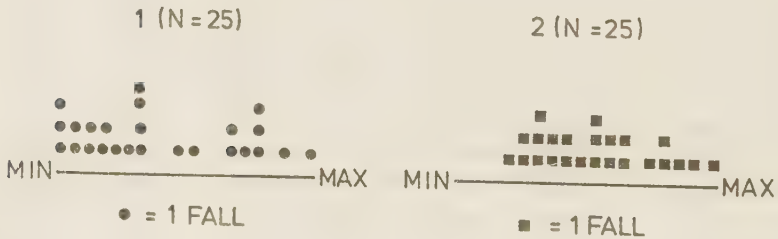


Abb. 3: Verteilungshistogramm: Alter (in Jahren)
1: Kontrollgruppe; 2: Schweißer
Minimum 16 J.; Maximum 60 J.

4.2.2 Schweißer/Kontrollgruppe

4.2.2.1 Anzahl der Chromosomen pro ausgewerteter Metaphase

Aufgrund der Präparationsmethode ist es unausweichlich, daß bei dem Vorgang des "Aufspreitens" der Metaphasenchromosomen durch Zerplatzen des hypoton geschwollenen Metaphasenkernes auf dem Objektträger einzelne Chromosomen verloren gehen. Sie werden aus der zugehörigen Metaphase weggeschwemmt, so daß sie im Gesichtsfeld des Mikroskops entweder gar nicht mehr auffindbar sind oder sich nicht eindeutig zuordnen lassen. Von daher ist bei der einzelnen ausgewerteten Metaphase nicht immer die volle Chromosomenzahl von 46 zu erreichen. In den hier untersuchten Kollektiven fanden sich bei den 25 Schweißern Werte zwischen 46 und 41 Chromosomen pro Metaphase, bei der Kontrollgruppe zwischen 46 und 42 Chromosomen mit einem Mittelwert von 43,1 und einer Standardabweichung von $\pm 0,99$ bei den Schweißern, sowie von einem Mittelwert von 45,3 und einer Standardabweichung von $\pm 0,69$ bei der Kontrollgruppe. Insgesamt fällt auch hier bei der Gruppe der Schweißer eine angenäherte Normalverteilung auf, während bei der Kontrollgruppe eine sehr enge Anbindung an den Normalwert von 46 erreicht wird (Abb. 4). Dieser Gruppenunterschied zwischen den Schweißern und der Kontrollgruppe ist statistisch mit einem P-Wert von 0,0001 hochsignifikant. Er beschreibt aber lediglich die zufällige Chromosomenverteilung in den von uns ausgewerteten Metaphasen und dient allein der statistischen Beschreibung unseres individuellen Untersuchungsmaterials. Eine biologische Bedeutung kommt ihm sicher nicht zu, zumal willkürlich Metaphasen mit weniger als 40 auffindbaren Chromosomen nicht ausgewertet wurden.



Abb. 4: Verteilungshistogramm: Anzahl der Chromosomen pro Metaphase.

1: Kontrollgruppe; 2: Schweißer

Minimum 41,4; Maximum 45,9

4.2.2.2 SCE-Rate pro Metaphase

Bei der Gruppe der Schweißer finden sich im Durchschnitt der 30 ausgezählten Metaphasen 7,1 Sister-Chromatid-Austausche. Der höchste gefundene Wert war 10,7, der niedrigste 4,1, die Standardabweichung beträgt $\pm 1,42$. Bei der Kontrollgruppe lag der höchste Wert bei 11,8, der niedrigste bei 6,9, die mittlere Anzahl bezogen auf 30 Metaphasen beträgt 8,6 Austausche pro Metaphase mit einer Standardabweichung von $\pm 1,3$. Die genaue Verteilung zeigt die nachfolgende Abbildung (Abb. 5).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit einem P-Wert von 0,0002 ebenfalls hochsignifikant.

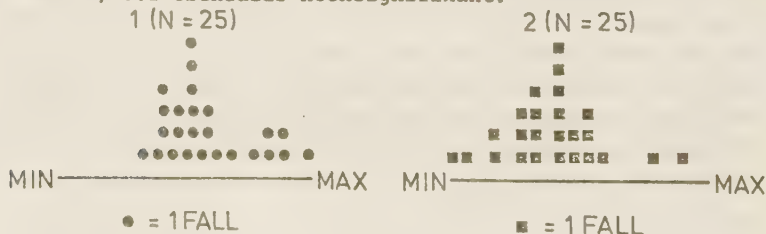


Abb. 5: Verteilungshistogramm: SCE-Rate pro Metaphase

1: Kontrollgruppe; 2: Schweißer

Minimum 4,1; Maximum 11,8

4.2.2.3 Chromatidenschnittstellen (CTS)

Die Anzahl der Chromatidenschnittstellen pro Metaphase betrug bei den untersuchten Schweißern 7,9 mit einem Maximalwert von 12,4 und einem Minimalwert von 4,6 pro 30 Metaphasen. Die Standardabweichung betrug $\pm 1,7$. Bei der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 9,3, das Maximum bei 12,7, das Minimum bei 7,1 und die Standardabweichung bei $\pm 1,5$. Die Verteilung ist aus der nachfolgenden Abbildung (Abb. 6) zu entnehmen. Die Unterschiede sind bei einem P-Wert von 0,0038 statistisch signifikant.



Abb. 6: Verteilungshistogramm: Chromatidenschnittstellen pro Metaphase
1: Kontrollgruppe; 2: Schweißer
Minimum 4,6; Maximum 12,7

4.2.2.5 SCE und CTS pro Chromosom

Da die Anzahl der Chromosomen pro Metaphase bei beiden Kollektiven unterschiedlich war, im Mittel 43 Chromosomen pro Metaphase bei den Schweißern und 45 bei den Kontrollen, stellte sich die Frage, ob die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen sowohl für die SCEs wie auch für die Schnittstellen eine Folge der unterschiedlichen

Chromosomenzahl ist. Das liegt besonders deshalb nahe, weil bei den Schweißern, bei denen die niedrigere Anzahl von Chromosomen pro Metaphase gefunden wurde, insgesamt auch die Anzahl der SCEs bzw. der Schnittstellen pro Chromosomen geringer waren als bei der Kontrollgruppe. Aus diesem Grunde wurden die SCEs pro Einzelchromosom sowie die Schnittstellen pro Einzelchromosom berechnet. Es fanden sich hier folgende Ergebnisse:

	Kontrollgruppe	Schweißer	P
SCE/Chromosom	$\bar{x}$ 0,19 +/- 0,03	$\bar{x}$ 0,17 +/- 0,03	0,008
CTS/Chromosom	$\bar{x}$ 0,21 +/- 0,03	$\bar{x}$ 0,18 +/- 0,04	0,031

4.2.3 Nichtraucher/Raucher (N/R)

4.2.3.1 Schweißer

Es sollte ferner geprüft werden, inwieweit sich in beiden Kollektiven die SCE-Raten sowie die Schnittstellen der Metaphasen-Chromosomen der Lymphozyten von Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden.

4.2.3.1.1 Chromosomen pro Metaphase

Grundlage dazu ist zunächst einmal die Bestimmung der mittleren Anzahl der ausgezählten Chromosomen pro 30 Metaphasen. Von den untersuchten Schweißern waren 12 Nichtraucher, 13 Raucher. Bei den Nichtrauchern wurden pro Metaphase im Mittel 42,7 Chromosomen ausgewertet mit einem

Bei den Rauchern zählten wir im Mittel 7,0 SCEs pro Metaphase mit einem Maximum von 8,4 und einem Minimum von 4,8, bei einer Standardabweichung von $\pm 1,2$. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, zeigt auch keine unterschiedliche Tendenz ($P = 0,89$). Das Verteilungshistogramm zeigt die folgende Abbildung (Abb. 8).

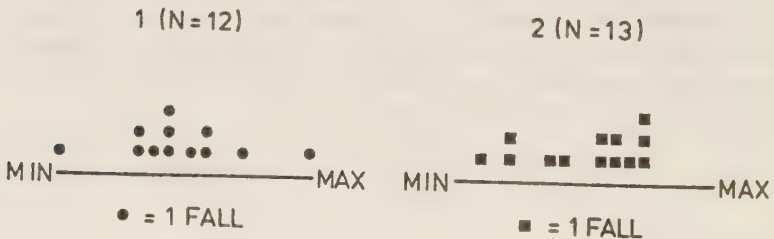


Abb. 8: Verteilungshistogramm SCE pro Metaphase bei Nichtrauchern und Rauchern unter den Schweißern
1: Nichtraucher; 2: Raucher
Minimum 4,1; Maximum 9,9

4.2.3.1.3 Chromatidenschnittstellen, Schweißer N/R

Ganz ähnlich ist das Ergebnis der Auszählung der Schnittstellen pro Metaphase. Bei den Nichtrauchern finden sich im Mittel 7,6 solcher Ereignisse mit einem Maximum von 10,8, einem Minimum von 4,6 und einer Standardabweichung von $\pm 1,6$. Bei den 13 Rauchern dieses Kollektiv finden sich im Mittel 7,8 Schnittstellen mit einem Maximum von 9,7, einem Minimum von 5,4 und einer Standardabweichung von $\pm 1,4$. Auch hier bestehen faktisch keine Unterschiede ($P = 0,77$). Die Fallverteilung zeigt folgende Abbildung (Abb. 9).

4.2.3.2 Kontrollgruppe N/R

4.2.3.2.1 Chromosomen pro Metaphase

Für die Kontrollgruppe stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar: Hier stehen 15 Nichtraucher 10 Rauchern gegenüber. Die Anzahl der pro Metaphase im Mittel ausgezählten Chromosomen unterscheidet sich bei dieser Gruppe praktisch nicht. Bei den Nichtrauchern findet man im Mittel 45,4 mit einem Maximum von 45,9 und einem Minimum von 44,7 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,32$. Bei den Rauchern fanden sich im Mittel 45,3 Chromosomen pro Metaphasenplatte mit einem Maximum von 45,8, einem Minimum von 42,3 und einer Standardabweichung von $\pm 1,0$. Der P-Wert beträgt 0,80. Die Verteilung gibt die folgende Abbildung (Abb. 10) wieder.

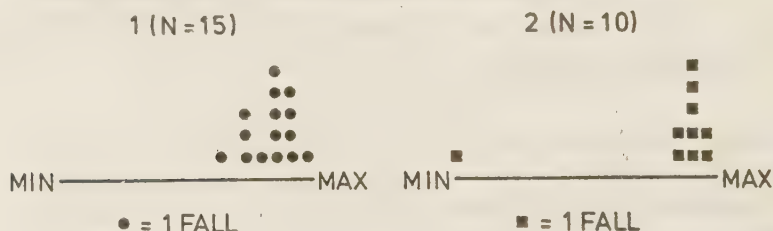


Abb. 10: Verteilungshistogramm der Anzahl der aufgefundenen Chromosomen pro Metaphase bei Nichtrauchern und Rauchern der Kontrollgruppe
1: Nichtraucher; 2: Raucher
Minimum 42,3; Maximum 45,9

4.2.3.2.3 Chromatidenschnittstellen, Kontrollgruppe N/R

Für die Schnittstellen finden sich bei der Kontrollgruppe folgende Ergebnisse. Bei den 15 Nichtrauchern beträgt die mittlere Anzahl der Ereignisse pro Metaphasenplatte 8,8 mit einem Maximum von 11,8 und einem Minimum von 7,1. Die Standardabweichung beträgt $\pm 1,3$. Für die Gruppe der Raucher unter dem Kollektiv finden sich 9,9 Ereignisse pro Metaphase mit einem Maximum von 12,7 und einem Minimum von 8,5 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,5$. Der P-Wert beträgt 0,07. Er ist nicht signifikant, bestätigt aber die Tendenz der SCE-Raten-Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. Dieser Befund - vergleichsweise niedrige Schnittstellenzahl zur SCE-Rate - deutet auf eine SCE-Lokalisation an den Chromatidenenden hin. Die Verteilung ist in der nachfolgenden Abbildung wiedergegeben (Abb. 12).

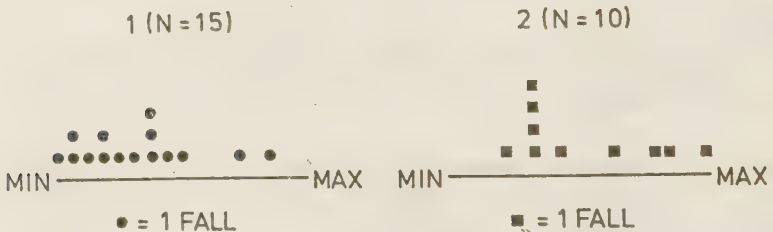


Abb. 12: Verteilungshistogramm der Chromosomenschnittstellen pro Metaphase bei Nichtrauchern und Rauchern der Kontrollgruppe
1: Nichtraucher; 2: Raucher
Minimum 7,1; Maximum 12,7

4.2.3.2.4 SCE und CTS pro Chromosom

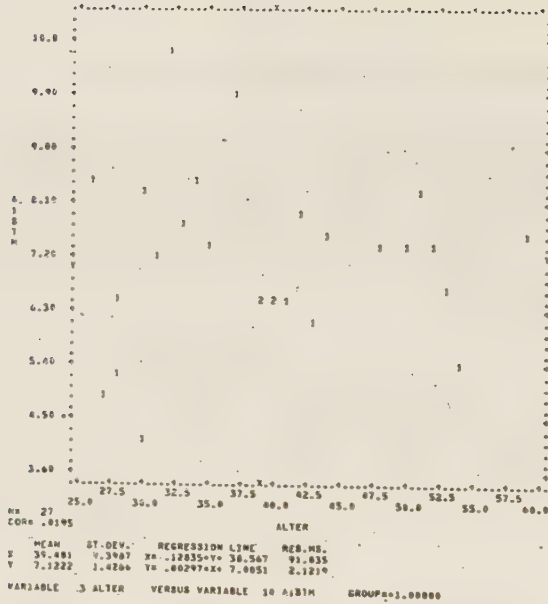
Auch wenn hier die Anzahl der untersuchten Chromosomen pro Metaphase im Mittel zwischen der Gruppe der Nichtraucher und der Raucher nahezu identisch war, haben wir dennoch die Anzahl der Schwester-Chromatid-Austausche bzw. der Schnittstellen pro Chromosom errechnet. Das führt zu folgenden Ergebnissen:

	Kontrollgruppe		
	Nichtraucher	Raucher	P
SCE/Chromosom	$\bar{x}$ 0,18 +/- 0,03	$\bar{x}$ 0,21 +/- 0,03	0,033
CHS/Chromosom	$\bar{x}$ 0,20 +/- 0,03	$\bar{x}$ 0,22 +/- 0,03	0,072

4.2.4 Zusammenhang zwischen SCE-Rate bzw. Schnittstellen-Anzahl und Alter

Da in der Literatur der Zusammenhang zwischen Alter und SCE-Rate und damit zusammenhängend der Schnittstellenanzahl nicht eindeutig geklärt ist, haben wir sowohl für die Gruppe der Kontrollpersonen wie auch für die Schweißer mit Hilfe der linearen Regression den Zusammenhang zwischen diesen Größen und dem Alter geprüft. Die Ergebnisse sind in den folgenden vier Abbildungen festgehalten (Abb. 13 und 14). Aus der Verteilung der Punktwolken und den zugehörigen Korrelationskoeffizienten ist eindeutig zu entnehmen, daß für die beiden von uns untersuchten Kollektive ein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Anzahl der SCE-Rate bzw. der Anzahl der Trennstellen kein erkennbarer Zusammenhang besteht.

a)



b)

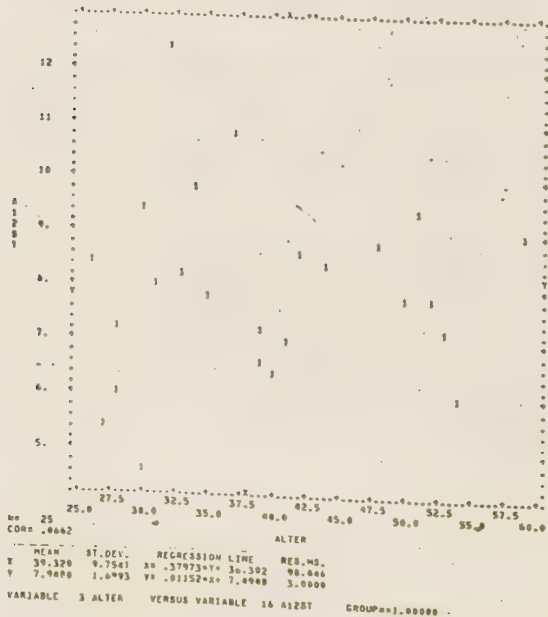
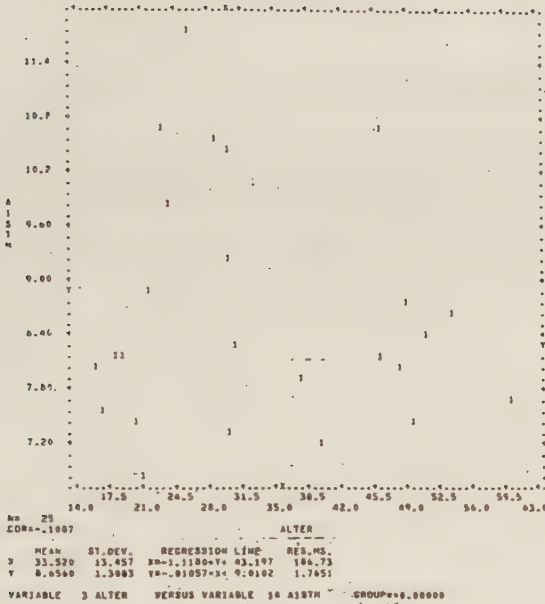


Abb. 13: Keine Korrelationen der SCEs (a) und der CTS (b) mit dem Alter bei den Schreibern

a)



b)

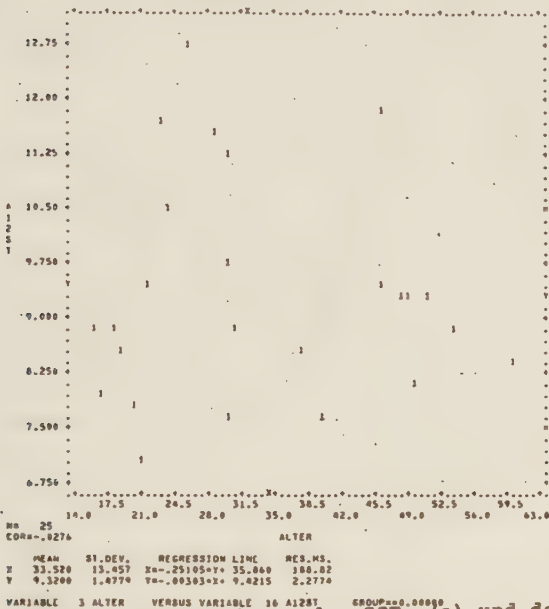


Abb. 14: Keine Korrelationen der SCEs (a) und der CTS (b) mit dem Alter bei der Kontrollgruppe

4.2.5 Proliferations-Indices

Die Mittelwerte der den SCE-Raten zugeordneten Proliferations-Indices betragen sowohl für die Nichtraucher wie auch für die Raucher $1,7 \pm 0,3$.

Ein Zusammenhang mit der Höhe der SCE-Raten fand sich bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,04 nicht.

5. DISKUSSION

Anlaß zu der vorliegenden Untersuchung war der aus zahlreichen epidemiologischen Studien bekannte Befund, daß Schweißer ganz generell häufiger an bösartigen Neubildungen der unterschiedlichsten Organe erkranken als der Durchschnitt der Bevölkerung (s. Tabellen 1-4, S. 2 und 3 aus PETO, 1986). Die Ursachen für die erhöhte Tumorzinzidenz sind allerdings in vielen Fällen unbekannt und gehen bei kritischer Betrachtung über plausible Vermutungen nicht hinaus. Dabei hat sich die Diskussion in den letzten Jahren zunehmend auf wenige seit langem in der Arbeitsmedizin bekannte Kanzerogene eingeengt, die allerdings nur bei ganz bestimmten Gruppen von Schweißern ausgemacht werden können. Es sind dies in erster Linie Chrom- und Nickeloxyside bei Edelstahlschweißern, sowie eine Zusatzbelastung durch Asbeststaub vor allem im Schiffs- und Eisenbahnwaggonbau (RAHKONEN et al., 1983; SJÖGREN et al., 1983; ÅKESSON und SKERFVING, 1985; KALLOMÄKI et al., 1981; MAYER, 1984; ZSCHIESCHE et al., 1986; ZÖBER, 1985; RAITHEL et al., 1984; REITH und BRÖGGER, 1984; LANGARD und STERN, 1984; HEDENSTEDT et al., 1977; HUSGAFVEL-PURSIAINEN et al., 1982). Nun können die bisher zusammengetragenen epidemiologischen und zytogenetischen Befunde die bei Schweißern allgemein typischen Organmanifestationen bösartiger Erkrankungen nur zum Teil erklären. Für die erhöhte Inzidenz von Malignomen des Nasen-Rachen-Raumes, des Kehlkopfes (ICD 7 160, 161), der Trachea, Bronchien und Lungen, (ICD 7 162.0,1) sowie des Mesothelioms der Pleura (ICD 7 162.2) findet sich hier eine plausible Erklärung. Die ebenfalls deutlich erhöhte Inzidenz von Malignomen der Niere (ICD 7 180.0), Prostata (ICD 7 177), des Nervensystems (ICD 7 193) sowie in geringerem Maße der Harnblase (ICD 7 181.1) und der Knochen (ICD 7 196) ist

aber zumindest durch Einwirkung der oben genannten drei Kanzerogene nicht hinreichend begründet (PETO, 1986). Von daher war es naheliegend, anhand eines praktikablen Indikators nach Hinweisen auf eine systemische kanzerogene Belastung von Schweißern zu suchen. Dazu bietet sich die Bestimmung der SCE-Raten in den PHA-stimulierten Lymphozyten des peripheren Blutes an (RAMEL, 1984). Da die verhältnismäßig wenigen zu diesem Fragenkomplex vorliegenden zytogenetischen Untersuchungen sich ausschließlich auf Schweißer beziehen, die den vorgenannten Risikogruppen angehören (Exposition gegen Chrom, Nickel und Asbest) war es unser Anliegen, ein Schweißerkollektiv zu untersuchen, bei dem diese Risikofaktoren grundsätzlich auszuschließen waren.

Bezogen auf die Fragestellung soll das auffälligste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung noch einmal kurz dargestellt werden: Bei der Gruppe der Schweißer finden sich im Durchschnitt der 30 ausgezählten Metaphasen $7,1 \pm 1,4$ SCE, bei der nichtbelasteten Kontrollgruppe dagegen $8,6 \pm 1,3$. Der Unterschied ist hoch signifikant.

Geht man von der allgemein respektierten Auffassung aus, daß die Höhe der SCE-Rate ein Indikator für die mutagene/kanzerogene Belastung eines Menschen sei, so bedeutet dieser Befund, daß die mutagene/kanzerogene Belastung der von uns untersuchten Schweißer deutlich niedriger ist, als die des Vergleichskollektivs. Dabei soll betont werden, daß die Werte des Vergleichskollektivs mit denen anderer von uns untersuchter unbelasteter Kontrollkollektive nahezu völlig übereinstimmt (DENKHAUS et al., 1986; ZIMMERMANN-HÖLZ, 1988). Sie entsprechen darüberhinaus weitgehend den in der Literatur angegebenen Normwerten (TICE u. HOLLAENDER, 1984). Diesem Befund entspricht nahezu zwangsläufig auch die Anzahl der Chromatidenschnittstellen, einem Begriff der zur Charakterisierung der schädigenden Ereignisse in die Beschreibung

der SCEs eingeführt wurde (s. S. 25a). Hiervon weisen die Schweißer mit 7,9 signifikant weniger auf als die Kontrollgruppe mit 9,3.

Auch wenn die Altersverteilung in beiden Gruppen nicht völlig identisch ist (Mittelwert Schweißer 39,5, Kontrollgruppe 33,5) und die Anzahl der pro Metaphase aufgefundenen und ausgezählten Chromosomen sich in beiden Gruppen signifikant unterschied (Schweißer 43,1, Kontrollgruppe 45,4), so bleiben die Unterschiede in beiden Gruppen dennoch signifikant, auch wenn man sie auf das einzelne Chromosom bezieht, (SCE pro Chromosom Schweißer 0,17, Kontrollgruppe 0,19, Schnittstellen pro Chromosom Schweißer 0,18, Kontrollgruppe 0,21).

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl der SCEs bzw. Schnittstellen konnte für beide Kollektive aufgrund der Koveranzanalyse ausgeschlossen werden (s. Abb. S. 42, 43).

Die auf dem Objektträger pro Metaphase aufgefundene Zahl der Chromosomen ist ein zufälliges Ergebnis der Präparation. Sie ist sicher kein belastungsabhängiges Kriterium, sondern beschreibt nur das in dieser Untersuchung ausgewertete mikroskopische Material.

Wie läßt sich dieser nach den herkömmlichen Vorstellungen über Entstehung und Bedeutung der SCEs überraschende Befund erklären?

Dazu müssen neben den Einwirkungen am Arbeitsplatz auch alle anderen Faktoren bedacht werden, die einen Einfluß auf die SCE-Rate haben können. Diese Faktoren liegen einmal in der technischen Durchführung der SCE-Bestimmung und den dafür verwendeten Substanzen, zum anderen können beim Lymphozytenspender viele Faktoren einen Einfluß auf die SCE-Rate haben. An Variablen, die im SCE-Verfahren liegen, sind neben der Zusammensetzung des Kulturmediums vor allem die Temperatur und die BRDU-Konzentration zu nennen. Alle Faktoren, die in dem Anzüchtungs-, Präparations- und Auswertungsverfahren zur

Anwendung kamen, waren bei beiden Gruppen bis auf die Zeit der Blutentnahme identisch. Bei der Blutentnahme verhielt es sich so, daß zunächst einmal die Lymphozytenkulturen der Schweißer, von denen das Venenblut im Rahmen der üblichen werksärztlichen Untersuchung gewonnen wurde, angezüchtet und die Präparate hergestellt wurden. Die Kontrollpersonen wurden in einem zeitlichen Abstand von zwei Wochen untersucht, um so die Möglichkeit zu haben, ein Kollektiv mit in etwa vergleichbarer Zusammensetzung bezüglich Alter, sozio-kulturellem Hintergrund, familiärer Situation, Umweltgegebenheiten und Lebensgewohnheiten auswählen zu können. Diese geringe zeitliche Versetzung in der Lymphozytenkultur und der Herstellung der Präparate war demnach unvermeidbar. Ob dadurch der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erklärt werden kann ist allerdings sehr zweifelhaft, zumal alle methodischen Faktoren ansonsten völlig identisch waren.

Von Seiten des Lymphozytenspenders werden als Faktoren, die die SCE-Rate beeinflussen an erster Stelle das Rauchen genannt, aber auch Geschlecht, Alter und Rasse, Einnahme von Medikamenten, Strahleneinwirkungen sowie die Exposition gegenüber genotoxischen Substanzen in der Umgebung, Infektionen und Impfungen sowie das Trinken von Alkohol (WATANABE und ENDO, 1984). Eine Reihe dieser Faktoren wurde durch die Auswahl des Kontrollkollektivs von vornherein ausgeschlossen. So handelt es sich in beiden Gruppen ausschließlich um männliche Probanden, ethnische Unterschiede gab es nicht. Probanden, die Medikamente nehmen mußten oder diagnostischen oder therapeutischen Röntgenstrahlen oder anderen ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren, wurden in das Kollektiv nicht aufgenommen, ebenso wenig Probanden, die in irgendeiner Weise erkrankt waren und seien es nur banale Infektionen, oder die in den letzten 4 Wochen eine Impfung erhalten hatten.

Die Umweltfaktoren waren ebenfalls bei beiden Gruppen vergleichbar, da alle Probanden im Rhein-Main-Gebiet angesiedelt sind und fast alle täglich mit dem Auto zu ihrer Arbeitstätte fahren. Bei den Faktoren aus dem persönlichen Bereich scheint dem Alkoholkonsum, besonders aber dem inhalativen Zigarettenrauchen eine besondere Bedeutung zuzukommen. Der Alkoholkonsum war in beiden Gruppen insofern vergleichbar, als starke Trinker in die Untersuchung nicht einbezogen wurden. Gelegentlicher bis regelmäßig mäßiger Alkoholkonsum war in beiden Kollektiven in etwa gleich üblich, wurde aber insofern nicht gesondert berücksichtigt, als seine Bedeutung für die SCE-Raten nicht eindeutig belegt ist (SESHARDI, 1982).

Anders verhält es sich dagegen mit dem inhalativen Zigarettenrauchen. Eine Reihe von Untersuchern fand bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern teils signifikant erhöhte SCE-Raten (LAMBERT et al., 1987; MURTHY, 1979; HUSGAFVEL-PURSIANEN et al., 1980; HUSUM et al. 1982; VIJAYALAXMI und EVANS, 1982; HOPKIN, 1984; SARTO et al., 1985). HOPKIN und EVANS (1979) hatten in vitro mit Zigarettenrauchkondensat die SCE-Rate an Lymphozytenkulturen erhöhen können. OBE und HERHA (1978) sowie LITTLEFIELD und JOINER (1986) fanden bei Rauchern mehr Chromosomenaberrationen als bei Nichtrauchern. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden mit dem Hinweis auf mutagene und karzinogene Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs erklärt (BRIDGES et al., 1979). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einiger Untersuchungen, bei denen für Raucher keine erhöhten SCE-Raten gefunden wurden (HOLLANDER et al., 1978; CROSSEN und MORGAN, 1980; WAKSVIK et al., 1981; HEDNER et al., 1983).

Wir sind dieser Frage dadurch nachgegangen, daß wir die SCE-Raten bzw. Chromosomenschnittstellen zwischen den Rauchern und Nichtrauchern einmal in der Gruppe der Schweißer und dann in der Kontrollgruppe verglichen haben.

Die Raucher unter den Schweißern weisen im Mittel 7,0 SCEs pro Metaphase und 7,8 Schnittstellen auf, die Nichtraucher 6,9 SCEs und 7,6 Schnittstellen. Bezogen auf das einzelne Chromosom finden sich ebenfalls keine Unterschiede (SCE pro Chromosom beim Raucher 0,16; beim Nichtraucher ebenfalls 0,17. CHS pro Chromosom beim Raucher 0,18 beim Nichtraucher 0,19).

Bei der Kontrollgruppe ist der Befund etwas anders: hier beträgt die SCE-Rate pro Metaphase bei den Rauchern 9,3 bei den Nichtrauchern jedoch nur 8,2 mit einem P-Wert von 0,04. Dieser Unterschied verwischt sich allerdings schon wieder bei den Chromosomenschnittstellen, denn hier haben die Raucher 9,9, die Nichtraucher 8,8 mit einem P-Wert von 0,07. Die SCE-Rate pro Chromosom beträgt bei den Rauchern 0,21, beim Nichtraucher 0,18, die CHS Zahl pro Chromosom beim Raucher 0,22, beim Nichtraucher 0,20.

Diese voneinander abweichenden Befunde für die Raucher und Nichtraucher bei den Schweißern und im Vergleich zu den Rauchern und Nichtrauchern bei dem Kontrollkollektiv können für die Interpretation der Befunde insgesamt eine Schlüsselrolle einnehmen.

Sieht man nämlich für die Interpretation unserer Befunde von der Möglichkeit des "Healthy-Worker-Effektes" ab, so ergeben sich in der Zusammenschau mit weiteren Untersuchungen aus dem genotoxischen Bereich grundsätzliche Überlegungen zur Interpretation der SCE-Raten besonders im "low-dose" Bereich. Der "Healthy-Worker-Effekt" kann bei der vorliegenden Untersuchung nur eine untergeordnete Bedeutung haben, da auch die Probanden der Kontrollgruppe regelmäßig betriebsärztlich untersucht wurden und sich - bezogen auf die Langzeitprophylaxe und den akuten Gesundheitszustand - nicht von der Gruppe der Schweißer unterscheiden.

Worin anders aber könnte die Ursache für eine erniedrigte SCE-Rate bei einem Kollektiv von Arbeitnehmern zu finden sein, das anhand epidemiologischer Untersuchungen eindeutig

eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen aufweist, und zwar nicht nur an typischen "Eintrittsorganen" sondern auch an eher systemisch betroffenen Organen?

In Übereinstimmung mit den epidemiologischen Befunden konnte schon vor einem Jahrzehnt die Mutagenität von Schweißrauchen mit den unterschiedlichsten Testsystemen in vitro nachgewiesen werden (STERN et al., 1986).

Im Gegensatz zu den eindeutigen in vitro Ergebnissen fanden HUSGAFVEL-PURSIAINEN et al. (1982) sowie LITTORIN et al. (1983) bei biologischen Testverfahren mit den Lymphozyten von Schweißern, die nachweislich kanzerogenen Substanzen wie Chrom und Nickel ausgesetzt waren, keine deutlichen Unterschiede zu sicher nicht mutagen belasteten Kontrollpersonen. Neben den SCEs wurde der Micronukleus-Test sowie die Chromosomenaberrationsrate bestimmt.

Sieht man sich die Ergebnisse im einzelnen an, so sind sie mit den unseren durchaus vergleichbar. In beiden Untersuchungen sind die Werte der unbelasteten Kontrollgruppen geringfügig gegenüber den Werten der exponierten Schweißer erhöht. Dieser Unterschied ist statistisch allerdings nicht zu sichern. Er wird deshalb von den Autoren nicht diskutiert, ist aber eindeutig aus Abbildungen und Tabellen zu entnehmen.

Außer für Chrom sind für eine Vielzahl weiterer Substanzen SCE-Raten-Bestimmungen an beruflich Exponierten durchgeführt worden, so für Inhalationsanästhetika von HUSUM et al. (1982), für Toluol von CARBONELL et al. (1982), für Verchromer von SARTO et al. (1982) und NAGAYA (1986). Weitere Befunde sind in einer Zusammenstellung von WATANABE und ENDO (1984) dokumentiert. Auch hierbei finden sich gelegentlich bei eindeutig exponierten Probanden SCE-Raten, die niedriger sind als die der unbelasteten Kontrollgruppen. Zur Interpretation dieser Befunde ist das Ergebnis der Untersuchung von HUSUM et al. (1982) besonders bemerkenswert: diese

Autoren stellten nämlich fest, daß die SCE-Rate bei ihren exponierten Probanden trotz gleichbleibender Exposition von mal zu mal abnahm und am Ende niedriger lag als bei dem nicht exponierten Kontrollkollektiv. Ähnliche Befunde wurden auch bei gegen Zytostatika exponierten Krankenschwestern erhoben.

Welche Erklärung kommt für einen solchen "Gewöhnungseffekt" des Organismus in Frage? Ganz generell sprechen diese Befunde dafür, daß die Entgiftungsfunktionen des Organismus gesteigert werden. Eine solche Reaktionsweise ist bei einer ganzen Reihe unterschwelliger Noxen bekannt. Als Ursache dafür konnten gesteigerte Exkretionsleistungen oder detoxifizierende Enzyminduktionen nachgewiesen werden.

Diese biologischen Mechanismen könnten auch bei niedriger langdauernder Exposition gegen mutagene/kanzerogene Substanzen in Gang gesetzt werden. Neben einer beschleunigten Ausscheidung derartiger Substanzen könnten auch die DNA-Repairmechanismen, die wesentlich für das Auftreten von SCEs verantwortlich gemacht werden, auf diese Weise gesteigert werden. Es könnte aber auch möglich sein, daß - durch welche Ursache auch immer - die Mutationsanfälligkeit des genetischen Materials aufgrund eines solchen "Trainingseffektes" herabgesetzt wird.

So ließe sich auch der unterschiedliche Befund zwischen Rauchern und Nichtrauchern in beiden Kollektiven spekulativ erklären: Bei den Schweißern könnte man davon ausgehen, daß das körpereigene Entgiftungssystem aktiviert ist und so auch die Wirkungen des Tabakrauchens auf die SCE-Rate zu kompensieren in der Lage ist. Bei der Kontrollgruppe, bei der dieses spezifische genoprotektive System nicht vermehrt trainiert wird, werden die mutagenen Faktoren des Tabakrauches nicht kompensiert.

Bei diesem Modell ist allerdings nicht einzusehen, weshalb langjährigem Zigarettenrauchen nicht ebenfalls die Bedeutung

eines genoprotektiven Effektes zukommen sollte. Davon kann allerdings anhand der gesicherten epidemiologischen Befunde bei Rauchern nicht ausgegangen werden. Eventuell könnte hier an einen Schwellenwert gedacht werden, von dem an der "trainierende", genoprotektive Effekt einer mutagenen Belastung durch die nicht mehr kompensierbare genotoxische Beanspruchung überschritten wird.

Letztlich werden die Zusammenhänge sehr viel komplexer sein. Solange die biochemischen Grundlagen des Schwesterchromatidaustausches noch ungeklärt und seine biologische Bedeutung noch nicht gesichert ist, wird man ihm nur die Wertigkeit eines Risikofaktors zumessen können, dem bei signifikanter Erhöhung die Bedeutung eines Warnsignales zukommen kann. Welche biologische Bedeutung seiner "Abnahme" zuzuordnen ist, liegt dagegen noch völlig im Dunkeln.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach epidemiologischen Daten ist die Tumorzinzidenz bei Schweißern deutlich erhöht. Das gilt nicht nur für die "Eintrittsorgane" wie die Atemwege, sondern auch für das Zentralnervensystem, die Niere und die Blase. Von daher muß neben lokal wirkenden Kanzerogenen auch an die Möglichkeit einer systemischen kanzerogenen Exposition gedacht werden. Als Indikator einer solchen systemischen mutagenen/kanzerogenen Beanspruchung wird die SCE-Rate PHA-stimulierter Lymphozyten des Venenblutes angesehen.

Aus diesem Grunde wurden in einer Querschnitts-Studie bei 25 Gestellschweißern die ausnahmslos normale Baustähle bearbeiten, also weder chrom-, nickel- noch asbestexponiert sind, die SCE-Raten und "Chromosomenschnittstellen" als Zeichen der schädigenden Ereignisse bestimmt und auf die Metaphase und das Einzelchromosom bezogen. Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von 25 Arbeitern aus einem Kontrollbereich, das nach Lebensalter, Rauchverhalten, Alkoholkonsum und Umweltbelastung weitgehend vergleichbar war.

Als Ergebnis ließen sich bei den Schweißern, die oft über viele Jahre täglich vollschichtig Schweißrauchen ausgesetzt waren, auf Gruppenbasis signifikant weniger SCEs nachweisen (7,1) als bei der Kontrollgruppe (8,6). Bezogen auf das Einzelchromosom waren die Werte für die Schweißer 0,17, für die Kontrollgruppe 0,19. Korrelationen zum Alter und zur Expositionsdauer in Arbeitsjahren ergaben sich nicht. Darüberhinaus wurde der Einfluß des Rauchens auf die Höhe der SCE-Raten in beiden Gruppen untersucht. Bei den Schweißern fanden sich keine Unterschiede in der Höhe der SCE-Raten, bei dem Kontrollkollektiv wiesen die Raucher verglichen mit den Nichtrauchern geringfügige aber statistisch signifikante SCE-Erhöhungen auf. Die Ergebnisse

werden anhand der Literatur diskutiert, wobei insgesamt der Widerspruch zwischen der eindeutigen Genotoxizität von Schweißrauchen bei in vitro Modellen und der Konsistenz "normaler" Befunde an menschlichen Lymphozyten ins Auge fällt. Als Ursache dafür läßt sich an einen biologischen Anpassungsprozeß denken. Insgesamt bieten die derzeit propagierten Modelle für die Induktion von SCEs keine plausible Erklärung für die erhobenen Befunde zumal ein "Healthy-Worker-Effekt" weitgehend ausgeschlossen werden kann.

6. LITERATUR

- ABDEL-FADIL, M.R. et al.: Effect of temperature variation on sister chromatid exchange and cell-cycle duration in cultured human lymphocytes.
Mutation Research, 104, 267 (1982)
- ARDITO, G. et al.: Sister chromatid exchanges in cigarette-smoking human females and their newborns.
Mutation Research, 78, 209 (1980)
- AKESSON, B.; SKERFVING, ST.: Exposure in welding of high nickel alloy.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 56, 111 (1985)
- BASLER, H.; RÖHRBORN, G.: Vinyl chloride: An example for evaluating mutagenic effects in mammals in vivo after exposure to inhalation.
Archives of Toxicology, 45, 1 (1980)
- BEAUMONT, J.J.; WEIß, N.S.: Lung cancer among welders.
J. Occup. Med., 23, 839 (1981)
- BIEGEL, J.A. et al.: Comparison of BCNU-induced SCE in bone marrow cells of AKR/J and BDF1 mice.
Mutation Research 79, 87 (1980)
- BRIDGES, B.A. et al.: Cigarette smoking - Does it carry a genetic risk?
Mutation Research, 65, 71 (1979)
- CARBONELL, F. et al.: Chromosomenanalysen bei schadstoff-exponierten Personen: Möglichkeiten und Probleme am Beispiel von Toluolexposition. In: Verh. Dt. Ges. Arbeitsmed., 22. Jahrestagung, Teil 1, Gentner Verlag Stuttgart, 269 (1982)

- CARRANO, A.V. et al.: Variation in the baseline sister chromatid exchanges frequency in human lymphocytes. *Environmental Mutagenesis*, 2, 325 (1980)
- CHAGANTI, R.S.K. et al.: A manyfold increase in sister chromatid exchange in Blooms syndrome lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 71, 4508 (1974)
- COHEN, M.M. et al.: A family study of spontaneous sister chromatid exchange frequency. *Am. J. Hum. Genet.*, 34, 294 (1982)
- CROSSEN, P.E. et al.: Analysis of the frequency and distribution of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Hum. Genet.*, 35, 345 (1977)
- CROSSEN, P.E.; MORGAN, W.F.: Sister chromatid exchange in cigarette smokers. *Hum. Genet.*, 53, 425 (1980)
- DAS, B.C.; SHARMA, T.: Influence of age on the frequency of sister chromatid exchanges and x-ray-induced chromosome aberrations in mutjac. *Mutation Research*, 109, 53 (1983)
- DE ARCE, M.A.: The effect of donor sex and age on the number of sister chromatid exchanges in human lymphocytes growing in vitro. *Hum. Genet.*, 57, 83 (1981)
- DENKHAUS, W. et al.: Mutagene Risiken beim Umgang mit Zytostatika. In: 1. Freiburger Symposium, Arbeitsmed. im Gesundheitswesen HRSg. Hofmann F. und Stössel U., 98 (1986)

- EREXSON, G.L. et al.: Analyses of sister chromatid exchange and cell-cycle kinetics in mouse T- and B-lymphocytes from peripheral blood cultures.
Mutation Research, 109, 271 (1983)
- FUNES-CRAVIOTO, F. et al.: Chromosome aberrations and sister chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers.
Lancet, 2, 322 (1977)
- GALLOWAY, S.M.; EVANS, H.J.: Sister chromatid exchange in human chromosomes from normal individuals and patients with ataxia teleangiectasia.
Cytogen. Cell Genet., 15, 17 (1975)
- GERMAN, J. et al.: Blooms syndrome. IV. Sister chromatid exchanges in lymphocytes.
Am. J. Hum. Genet., 29, 248 (1977)
- GHOSH, P.K.; NAND, R.: Reduced frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes cultured with autologous serum.
Hum. Genet., 51, 248 (1979)
- GUTIERREZ, C. et al.: Analysis of baseline and BRDU-dependent SCEs at different BRDU concentrations.
Exp. Cell Res., 149, 461 (1983)
- HEDENSTEDT, A. et al.: Mutagenicity of fume particles from stainless steel welding.
Scand. J. Work Environ. Health, 3, 203 (1977)
- HEDNER, K. et al.: Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in relation to age and sex.
Hum. Genet., 62, 305 (1982)

HEDNER, K. et al.: Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in relation to smoking in 91 individuals.

Hereditas, 98, 77 (1983)

HERNBERG, et al.: Nasal and sinonasal cancer.

Scand. J. Work Environ. Health, 9, 315 (1983)

HOLLANDER, D.H. et al.: Sister chromatid exchanges in the peripheral blood of cigarette smokers and in lung cancer patients, and the effect of chemotherapy.

Hum. Genet., 44, 165 (1978)

HOPKIN, J.: Sister chromatid exchange induction by cigarette smoke. In: Tice, R.R., Hollaender, A. (Hg): Sister chromatid exchanges. Part B. New York, London: Plenum Press, 927 (1984)

HOPKIN, J.M.; EVANS, H.J.: Cigarette smoke condensates damage DNA in human lymphocytes.

Nature, 279, 241 (1979)

HOPKIN, J.M.; EVANS, H.J.: Cigarette smoke-induced DNA damage and lung cancer risks.

Nature, 283, 247 (1980)

HUSGAFVEL-PURSIAINEN, K. et al.: Smoking and sister chromatid exchange.

Hereditas, 92, 247 (1980)

HUSGAFVEL-PURSIAINEN, K. et al.: A chromosome study among stainless steel welders.

J. Occ. Med., 24, 762 (1982)

HUSUM, B. et al.: Increased sister chromatid exchange frequency in lymphocytes in healthy cigarette smokers.

Hereditas, 96, 85 (1982)

IARC, International agency for research on cancer: Long-term and short-term screening assays for carcinogens. A critical appraisal.

IARC, Suppl. 2, Lyon (1980)

IPCS, International programme on chemical safety: Environmental health criteria 47. Summery report on the evaluation of short-term test of carcinogens (Collaborative study on in vitro tests.

World Health Organisation, Geneva (1985)

KALLOMAKI, P.L. et al.: Lung-retained contaminants, urinary chromium and nickel among stainless steel welders.

Int. Arch. Occup. Environ. Health, 49, 67 (1981)

KATO, H.: Possible role of DNA synthesis in formation of sister-chromatid exchanges.

Nature, 252, 739 (1974)

KATO, H.: Spontaneous sister-chromatid exchanges detected by a BRDU labelling method.

Nature, 251, 70 (1974)

KATO, H.; SANDBERG, A.: The effect of sera on sister chromatid exchanges in vitro.

Experimental Cell Research, 109, 445 (1977)

KOSHI, K.: Effects of fume particles from stainless steel welding on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured chinese hamster cells.

Ind. health, 17, 39 (1979)

KRAM, D. et al.: The effects of high and low flouride diets on the frequency of sister chromatid exchanges.

Mutation Research, 57, 51 (1978)

- LAMBERT, B. et al.: BRDU induced sisterchromatid exchanges in human lymphocytes.
Hereditas 83, 163 (1976)
- LAMBERT, B. et al.: Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers.
Hereditas, 88, 147 (1978)
- LAMBERTI, L. et al.: Cell kinetics and sister chromatid exchange frequency in human lymphocytes.
Mutation Research, 102, 193 (1983)
- LANGARD, S.; STERN, R.M.: Nickel in welding fumes - a hazard to welders? A review of epidemiological studies on cancer in welders; in: Nickel in the human environment, IARC scientific publications No. 53, International agency for research on cancer, Lyon, 95 (1984)
- LATT, S.A.: Microfluorometric detection of desoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes.
Proc. Natl. Acad. Sci., 70, 3395 (1973)
- LINDBLAD, A.; LAMBERT, B.: Relation between sister chromatid exchange, cell proliferation and proportion of B and T cells in human lymphocyte cultures.
Hum. Genet., 57, 31 (1981)
- LIVINGSTON, G.K.; FINEMAN, R.M.: Correlation of human lymphocyte SCE frequency with smoking history.
Mutation Research, 119, 59 (1983)
- LITTLEFIELD, L.G.; JOINER, E.E.: Analysis of chromosome aberrations in lymphocytes of long-term heavy smokers.
Mutat. Res., 170, 145 (1986)

- LITTORIN, M. et al.: No cytogenetic effects in lymphocytes of stainless steel workers.
Scand. J. Work environ. health, 9, 259 (1983)
- LUNDBERG, M.S.; LIVINGSTON, G.K.: Sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of smoking and nosmoking mothers and their newborn infants.
Mutation Research, 121, 241 (1983)
- MAYER, P.: Nickel, ein gefährlicher Arbeitsstoff, BAD Intern, 1, 5-11 (1984)
- MORGAN, W.F.; CROSSEN, P.E.: The incidence of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes.
Mutation Research, 42, 305 (1977)
- MORGAN, W.F.; CROSSEN, P.E.: Factors influencing sister chromatid exchange rate in cultured human lymphocytes.
Mutation Research, 81, 395 (1981)
- MURTHY, P.B.K.: Frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers.
Hum. Genet., 52, 343 (1979)
- NAGAYA, T.: No increase in sister-chromatid exchange frequency in lymphocytes of chromium platers.
Mutation Research, 170, 129 (1986)
- NAKANISHI, Y.; SCHNEIDER, E.L.: In vivo sister chromatid exchange: a sensitive measure of DNA damage.
Mutation Research, 60, 329 (1979)
- OBE, G.; HERHA, J.: Chromosomal aberrations in heavy smokers.
Hum. Genet., 41, 259 (1978)

OBE, G. et al.: Induction of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of human blood in vitro, and of SCE's in bone marrow cells of mice in vivo by ethanol and its metabolite acetaldehyde.
Mutation Research 68, 291 (1979)

O.P.C.S.: Office of Population Censuses and Surveys. Occupational Mortality 1970-72, England and Wales.
H.M.S.O., London (1978)

PERRY, P.; WOLFF, S.: New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids.
Nature, 251, 156 (1974)

PETO, J.: Cancer morbidity and mortality studies of welders.
In: Stern et al.: Health hazards and biological effects of welding fumes and gases. 423 (1986)

POLEDNAK, A.P.: Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides.
Arch. Environ. Health, 36, 235 (1981)

PUNTONI, et al.: Mortality among shipyard workers in Genoa, Italy.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 330, 353 (1979)

PUNTONI, R. et al.: Epidemiological investigation of causes of death among dockyard workers in Genoa, by type and length of exposure (1960-1980). Proceedings of the International Congress on: "Risk assessment of occupational exposures in the harbour environment", Genoa, October 3-5 (1984)

RAHKONEN, E. et al.: Evaluation of biological monitoring among stainless steel welders.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 52, 243 (1983)

- RAITHEL, H.J. et al.: Medical and toxicological aspects of occupational nickel exposure in the Federal Republic of Germany - Clinical results and preventive measures, in: Nickel in the human environment, IARC scientific publications. No. 53, Lyon, 403 (1984)
- RAMEL, C.: Relationship between mutagenesis and carcinogenesis. In: Chu, E.H.Y., Generoso, W.M. (Hg.): Mutation, cancer, and malformation. Plenum Press, New York, London 97 (1984)
- RAPOSA, T.: Sister chromatid exchange studies for monitoring DNA damage and repair capacity after cytostatics in vitro and in lymphocytes of leukaemic patients under cytostatic therapy. Mutation Research, 57, 241 (1978)
- REITH, A.; BRÜGGER, A.: Carcinogenicity and mutagenicity of nickel and nickel compounds. In: Nickel in the human environment. IARC scientific publications, Nr. 53, International agency for research on cancer, Lyon, 175 (1984)
- RENNER, H.W.: Zur Bewertung des in vivo SCE-Tests dargestellt an verschiedenen Zytostatika. Arzneimittelforschung, 29, 1871 (1979)
- SANTESSON, B. et al.: SCE in B and T lymphocytes. Possible implications for Bloom's syndrome. Clinical Genetics, 16, 133 (1979)
- SANTESSON, B. et al.: Modulation of SCE frequencies in cell lines derived from human B and T lymphocytes. Hereditas, 98, 175 (1983)

- SARTO, F. et al.: Increased incidence of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in workers exposed to chromic acid (CrO_3) in electroplating factories. Carcinogenesis, 3, 1011 (1982)
- SARTO, F. et al.: Aging and smoking increase the frequency of sister chromatid exchanges (SCE) in man. Mutation Research, 144, 183 (1985)
- SCHMIDT, M.A.; SANGER, W.G.: Sister chromatid exchanges in aged human lymphocytes. Mechanisms of Ageing and Development, 16, 67 (1981)
- SCHNEIDER, E.L.; MONTICONTE, E.R.: Aging and sister chromatid exchange. II. The effect of the in vitro passage level of human fetal lung fibroblasts on baseline and mutagen-induced sister chromatid exchange frequencies. Experimental Cell Research, 115, 269 (1978)
- SCHNEIDER, E.L. et al.: The effect of aging on sister chromatid exchange. Mechanisms of Ageing and Development, 9, 303 (1979)
- SESHADRI, R. et al.: Sister-chromatid exchange (SCE) analysis in mothers exposed to DNA-damaging agents and their newborn infants. Mutation Research, 97, 139 (1982)
- SJÖRGREN, B.: A retrospective cohort study of mortality among stainless steel welders. Scand. J. Work Environ. Health, 6, 197 (1980)
- SJÖRGREN, B. et al.: Chromium and asbestos as two probable risk factors in lung cancer among welders. J. Occup. Med., 24, 874 (1982)

- SJÖRGEN, B. et al.: Urine chromium as an estimator of air exposure of stainless steel welding fumes.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 51, 347 (1983)
- SJÖGREN, B.; CARSTENSEN: Cancer Morbidity among swedish welders and gas-cutters. In: Stern et al.: Health hazards and biological effects of welding fumes and gases. 461 (1986)
- SNOPE, A.J.; RARY, J.M.: Cell-cycle duration and sister chromatid exchange frequency in cultured human lymphocytes.
Mutation Research, 63, 345 (1979)
- SPEIT, G. et al.: Synergistic action of cysteamine and BRDU-substituted DNA in the induction of sister chromatid exchanges.
Chromosoma, 81, 461 (1980)
- STERN et al.: Health hazards and biological effects of welding fumes and gases.
Excerpta medica, International Congress Series, Amsterdam, New York, Oxford (1986)
- STETKA, D.G.; WOLFF, S.: Sister chromatid exchange as a assay for genetic damage induced by mutagen-carcinogens. I. In vivo test for compounds requiring metabolic activation.
Mutation Research, 41, 333 (1976)
- TAYLOR, J.H. et al.: The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labeled thymidine.
Proc. Natl. Acad. Sci., 43, 122 (1957)

- TICE, R.R. et al.: Cytogenetic effects of inhaled benzene in murine bone marrow: Induction of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and cellular proliferation inhibition in DBA/2 mice. Proc. Natl. Acad. Sci., 77, 2148 (1980)
- TICE, R.R.; HOLLAENDER, A.: Sister chromatid exchanges. 25 Years of Experimental Research. Part A u. B. Plenum Press. New York and London (1984)
- VALERIO, F. et al.: Mutagenic activity of fumes produced by gas-cutting during refitting operations in oil tankers. Proceedings of the International Conference on Health Hazards and Biological Effects of Welding fumes and gases, Copenhagen, February 18 (1985)
- VIJAYALAXMI; EVANS, H.J.: In vivo and in vitro effects of cigarette smoke on chromosomal damage and sister chromatid exchange in human peripheral blood lymphocytes. Mutation Research, 92, 177 (1982)
- WAKSVIK, H. et al., Effects of age, sex and genes on sister chromatid exchange. Clin. Genetics, 20, 449 (1981)
- WATANABE, T.; ENDO, A.: The SCE test as a tool for cytogenetic monitoring of human exposure to occupational and environmental mutagens. In: Tice, R.R. et al.: Sister chromatid exchanges. Part B, New York, London: Plenum Press (1984)
- ZAKHAROV, A.F.; EGOLINA, N.A.: Differential spiralization along mammalian mitotic chromosomes. I. BUDR-revealed differentiation in chinese hamster chromosomes. Chromosoma, 38, 341 (1972)

ZIMMERMANN-HÖLZ, H.J.: Schwesterchromatidaustauschraten bei Verchromern mit Nasenseptumperforation. Inauguraldissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (1988)

ZOBER, A.: Mögliches Krebsrisiko beim Lichtbogenschweißen mit chrom- und nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen. Arbeitsmedizinische Aspekte. Verh. Dt. Ges. Arbeitsmed., 25. Jahrestagung, Gentner Verlag Stuttgart, 49 (1985)

ZSCHIESCHE, W. et al.: Manganese in stainless steel welding fumes; external exposure and biological monitoring. In: Stern, R.M et al.: Health hazards and biological effects of welding fumes and gases, Excerpta medica, Amsterdam, New York, Oxford, 193 (1986)

DANKSAGUNG

Für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit danke ich:
Herrn Prof. Dr. H. Konietzko und Herrn Dr. W. Denkhaus
vom Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz für die Überlassung des Themas
und die Betreuung bei der Durchführung der Untersuchung,

Herrn Dr. K.-H. Schicketanz und Frau P. Dehnel vom Institut
für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz für die statistische Betreuung,

Frau J. Brück und Frau D. Brückbauer vom Institut für
Arbeits- und Sozialmedizin der Johannes Gutenberg-Universi-
tät Mainz für die technische Assistenz und

der Adam Opel AG, Rüsselsheim

LEBENS LAUF

Horst Thiele, geb. am 23. November 1943 in Berlin-Wilmersdorf

1950 - 1955	Volksschule in Hamburg
1956 - 1962	Gymnasium in Mannheim
1963 - 1964	Gymnasium in Hamburg
1964	Humanistisches Abitur
1965	Studium der Philosophie in Hamburg
1966 - 1968	Studium der Medizin in Hamburg
1969 - 1970	Studium der Medizin in Los Angeles
1971	Medizinisches Staatsexamen in Hamburg
1972 - 1973	Medizinalassistent im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf
1974	Wiss. Assistent am Pathologischen Institut Kiel
1975 - 1976	Stabsarzt in Kiel und Hamm/Westf.
1977 - 1979	Assistenzarzt Innere Abtlg. in Geesthacht
1980	Anerkennung als Arzt für Allgemeinmedizin und Assistenzarzt im Allg. Krankenhaus HH-Wands- bek
1981	Anerkennung als Arzt für Innere Medizin und Assistenzarzt in der Forschungsklinik Borstel
Seit 1982	klinischer Oberarzt für internistische Intensivmedizin am Johanniterkrankenhaus Geesthacht
1984	Anerkennung als Arzt für Betriebsmedizin
1985	Anerkennung im Teilgebiet Lungen- und Bronchialheilkunde

